

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

BINARY DATA HAVE BEEN DOWNLOADED TO MULTIPLES FILES 'IMAGEnnn.TIF'  
=> d bib ab gi 1

L9 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 1998 DERWENT INFORMATION LTD  
AN 93-331415 [42] WPIDS  
DNC C93-146797

TI New 3-pyrrolidinyl-thio-1-aza bicyclo(3.2.0)hept-2-ene -2-carboxylic acids - having antimicrobial activity against Gram positive and negative bacteria.

DC B02

PA (FUJI) FUJISAWA PHARM CO LTD

CYC 1

PI JP 05239058 A 930917 (9342)\* 43 pp <--

ADT JP 05239058 A JP 92-336235 921216

PRAI GB 91-26756 911217; GB 92-6864 920330

AB JP05239058 A UPAB: 931202

Aza-bicycloheptene carboxyl acid cpd. of formula (I) and their salts are new. R1 = carboxy or protected carboxy; R2 = hydroxy(lower)alkyl or protected hydroxy(lower) alkyl; R3 = H or lower alkyl; R4 = hydroxy, protected hydroxy, lower alkoxy, halogen, opt. subst. amino, or opt. substitd. heterocycle; R5 = H or imino-protecting gp.; A = lower alkenylene.

USE/ADVANTAGE - (I) strongly inhibit growth of gram-positive and gram-negative bacteria and are useful as antimicrobials. For example, (I) exhibit MIC value 0.39 micro g/ml against *Pseudomonas aeruginosa*. (I) may be administered orally or parenterally or externally as tablets, granules, powder, capsules, soln., suspension, syrup, emulsion, etc. at a daily dose of 1mg-4,000 mg.

In an example, to a soln. of 4.4g allyl (4R)-2-diazo-4-((2R,3S)-3-((1R)-1-hydroxyethyl)-4-oxoazetidin-2-yl)-3-oxopentanoate in 50 ml EtOAc was added 79 mg Rh (II) octanoate. The mixt. was refluxed for 30 mins. After evapn. of the solvent in vacuo, the residue was dissolved in 60 ml MeCN at 0 deg.C, to which were added 3.4 ml diphenyl chlorophosphate, 3.1 ml N,N-diisopropyl-N-ethylamine and 12.2mg 4-(N,N-dimethylamino) pyridine to yield intermediate phosphate. To a soln. of 5.9g (2S,4S)-1-allyloxycarbonyl-2-((E)-3-tert-butyl dimethyl siloxy-1-propenyl)-4-benzoylthiopyrrolidine in 60 ml MeOH was added 2.6 ml 4.8N-NaOMe/MeOH, and the mixt. stirred for 30 min., then poured into a mixt. of 200 ml EtOAc and 100 ml water, and adjusted to pH 4.0 with 10% HCl. The organic layer sepd. was poured into 50 ml aq. NaCl, adjusted at pH 7.0 with a saturated aq. NaHCO<sub>3</sub>, washed with 50 ml aq. NaCl, dried and evapd. after addn. of DMF to give the intermediate thiol. This was dissolved in 20 ml MeCN, then added to a soln. of the above phosphate in MeCN at 0 deg.C, to which was added 3.1 ml N-diisopropyl-N-ethylamine at the same temp. The mixt. was stirred at 0-5 deg.C for half a day, then poured into mixt. of 300 ml EtOAc and 150 ml aq. NaCl, and adjusted at pH 6.0 with a saturated aq. NH<sub>4</sub>OH. The organic layer was washed with 100 ml aq. NaCl, dried and evapd. in vacuo. The residue was chromatographed on a column of silica gel to give 1.64 g allyl (4R,5S,6S)-3-((2S,4S)-1-allyloxycarbonyl-2-((E)-3-tert-butyl dimethyl siloxy-1-propenyl)pyrrolidin-4-ylthio)-6-((R)-1-hydroxyethyl)-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylate as pale yellow oil.

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-239058

(43) 公開日 平成5年(1993)9月17日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 477/00				
A 6 1 K 31/40	A D Z	7252-4C		
31/415		7252-4C		
31/44		7252-4C		
		7019-4C		
			C 0 7 D 487/ 04	1 3 4

審査請求 未請求 請求項の数3(全 43 頁) 最終頁に続く

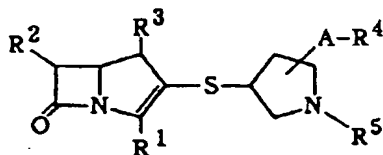
(21) 出願番号	特願平4-336235	(71) 出願人	000005245 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
(22) 出願日	平成4年(1992)12月16日	(72) 発明者	千葉 敏行 大阪市東成区中本2-5-1-212
(31) 優先権主張番号	9 1 2 6 7 5 6 - 7	(72) 発明者	松田 啓二 高槻市古曽部町3-14-18
(32) 優先日	1991年12月17日	(72) 発明者	桜井 稔 池田市緑丘2-2-10
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)	(72) 発明者	青木 敏 茨木市竹橋町5-3
(31) 優先権主張番号	9 2 0 6 8 6 4 - 2	(72) 発明者	鷺塚 健一 和泉市寺門町2-11-11
(32) 優先日	1992年3月30日	(74) 代理人	弁理士 関 英男
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		

(54) 【発明の名称】 3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸化合物

(57) 【要約】

【構成】 一般式:

【化1】



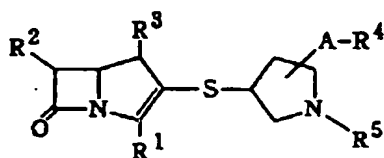
〔式中、R<sup>1</sup> はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、R<sup>2</sup> はヒドロキシ (低級) アルキル基または保護されたヒドロキシ (低級) アルキル基、R<sup>3</sup> は水素または低級アルキル基、R<sup>4</sup> はヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ基、または置換されていてもよい複素環基、R<sup>5</sup> は水素またはイミノ保護基、Aは低級アルケニレン基をそれぞれ示す。〕で表わされる化合物および医薬として許容されるその塩。

【効果】 抗菌剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 式

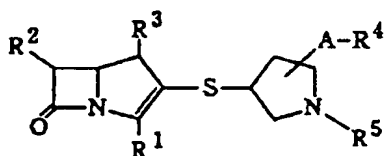
## 【化1】



【式中、R<sup>1</sup> はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、R<sup>2</sup> はヒドロキシ（低級）アルキル基または保護されたヒドロキシ（低級）アルキル基、R<sup>3</sup> は水素または低級アルキル基、R<sup>4</sup> はヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ基、または置換されていてもよい複素環基、R<sup>5</sup> は水素またはイミノ保護基、Aは低級アルケニレン基をそれぞれ示す。】で表わされる化合物および医薬として許容されるその塩。

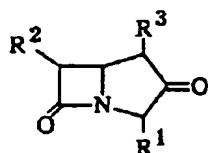
## 【請求項2】 式

## 【化2】



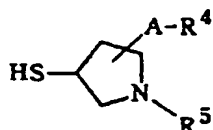
【式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびAはそれぞれ請求項（1）で定義した通りである。】で表わされる化合物またはその塩の製造法であって、（a）式

## 【化3】



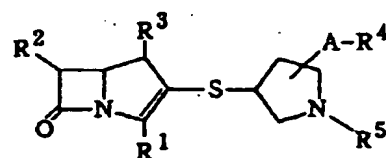
（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup> はそれぞれ前記定義の通りである。）で表わされる化合物またはオキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩を式

## 【化4】



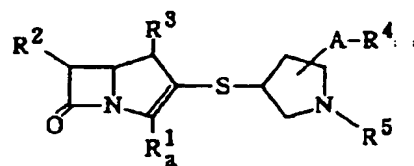
（式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびAはそれぞれ前記定義の通りである。）で表わされる化合物またはその塩と反応させて、式

## 【化5】



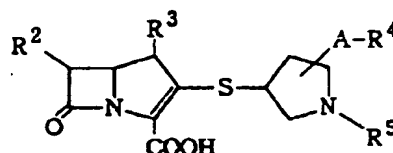
（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびAはそれぞれ前記定義の通りである。）で表わされる化合物またはその塩を得るか、（b）式

## 10 【化6】



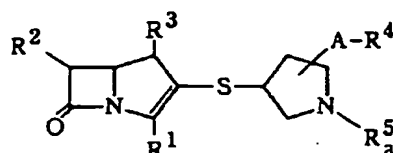
（式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびAはそれぞれ前記定義の通りであり、R<sup>1</sup>は保護されたカルボキシ基を示す。）で表わされる化合物またはその塩をR<sup>1</sup>のカルボキシ保護基脱離反応に付すことによって、式

## 20 【化7】



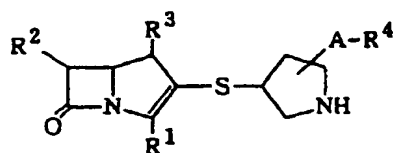
（式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびAはそれぞれ前記定義の通りである。）で表わされる化合物またはその塩を得るか、（c）式

## 30 【化8】



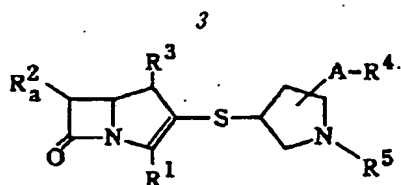
（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびAはそれぞれ前記定義の通りであり、R<sup>5</sup>はイミノ保護基を示す。）で表わされる化合物またはその塩をR<sup>5</sup>のイミノ保護基脱離反応に付すことによって、式

## 40 【化9】



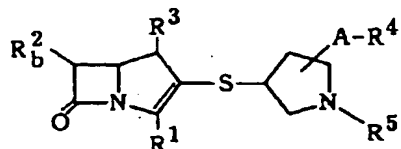
（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびAはそれぞれ前記定義の通りである。）で表わされる化合物またはその塩を得るか、（d）式

## 【化10】



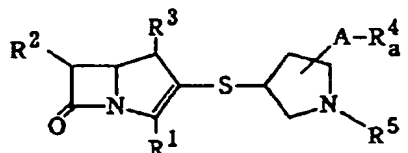
(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  およびAはそれぞれ前記定義の通りであり、 $R^2$ は保護されたヒドロキシ（低級）アルキル基を示す。）で表わされる化合物またはその塩を式

【化11】



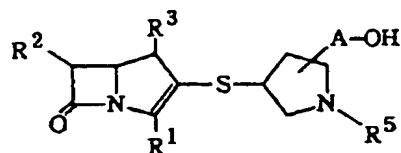
(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  およびAはそれぞれ前記定義の通りであり、 $R^2$ はヒドロキシ（低級）アルキル基を示す。）で表わされる化合物またはその塩を得るか、(e)式

【化12】



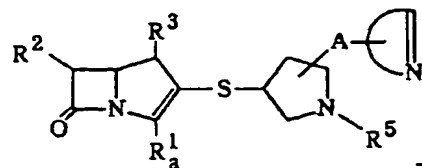
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  およびAはそれぞれ前記定義の通りであり、 $R^4$ は保護されたヒドロキシ基を示す。)で表わされる化合物またはその塩を式

【化13】



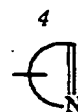
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  およびAは前記定義の通りであり、 $R^4$ はアミノ置換脂肪族複素環基を示す。)で表わされる化合物またはその塩を得るか、(f)式

【化14】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  およびAはそれぞれ前記定義の通りであり、

【化15】

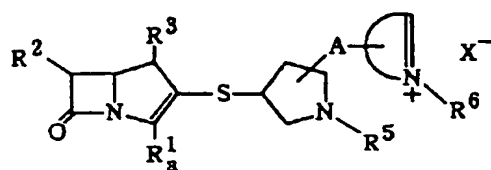


で表わされる基は第三級窒素原子を含む置換されていてもよい複素環基である。)で表わされる化合物またはその塩を式

$R^6-X$

【式中、 $R^6$ は低級アルキル基、カルボキシ（低級）アルキル基、N-（またはN、N-ジ）（低級）アルキルカルバモイル（低級）アルキル基またはN-（またはN、N-ビス）[ヒドロキシ（低級）アルキル]カルバモイル（低級）アルキル基、Xは酸残基、をそれぞれ示す。】で表わされる化合物と反応させて、式

【化16】



20

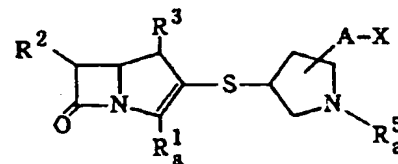
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、Aおよび

【化17】



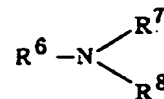
で表わされる基はそれぞれ前記定義の通りである。)で表わされる化合物またはその塩を得るか、(g)式

【化18】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、AおよびXはそれぞれ前記定義の通りである。)で表わされる化合物またはその塩を式

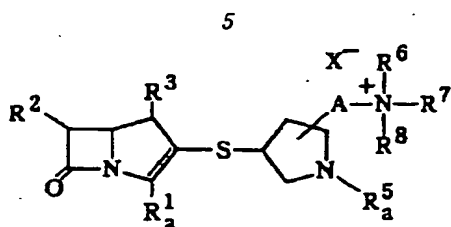
【化19】



(式中、 $R^6$ は前記定義の通りであり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ低級アルキル基またはカルバモイル（低級）アルキル基を示す。)で表わされる化合物と反応させて、式

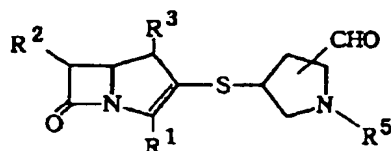
【化20】

50



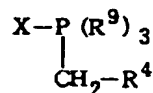
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、AおよびXはそれぞれ前記定義の通りである。) で表わされる化合物またはその塩を得るか、(h)式

【化21】



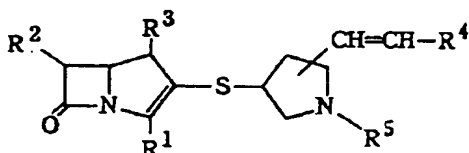
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および $R^5$  はそれぞれ前記定義の通りである。) で表わされる化合物またはその塩を式

【化22】



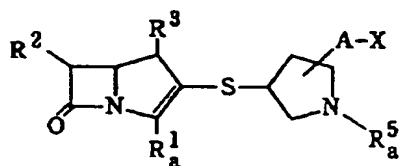
(式中、 $R^4$  およびXはそれぞれ前記定義の通りであり、 $R^9$  はアリール基または低級アルコキシ基を示す。) で表わされる化合物と反応させて、式

【化23】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および $R^5$  はそれぞれ前記定義の通りである。) で表わされる化合物またはその塩を得るか、(i)式

【化24】

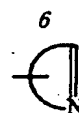


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、AおよびXはそれぞれ前記定義の通りである。) で表わされる化合物またはその塩を式

【化25】



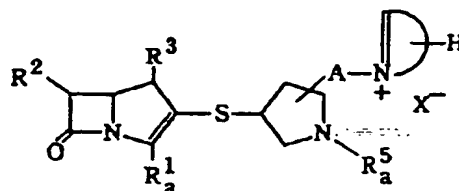
(式中、  
【化26】



で表わされる基は第三級窒素原子を含む置換されていてもよい複素環基である。) で表わされる化合物と反応させて、式

【化27】

10



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、A、Xおよび

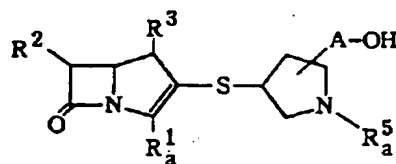
【化28】



で表わされる基はそれぞれ前記定義の通りである。) で表わされる化合物またはその塩を得るか、(j)式

20

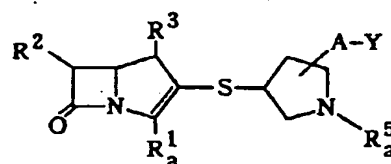
【化29】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  およびAはそれぞれ前記定義の通りである。) で表わされる化合物またはヒドロキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩をハロゲン化して、式

30

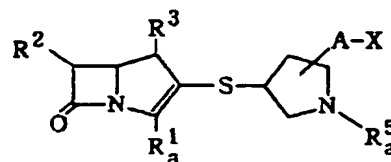
【化30】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$  およびAはそれぞれ前記定義の通りであり、 $R^5$  はハロゲンを示す。) で表わされる化合物またはその塩を得るか、(k)式

40

【化31】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、AおよびXはそれぞれ前記定義の通りである。) で表わされる化合物またはそ

50

7

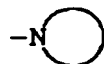
の塩を式

【化32】



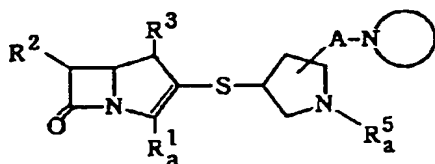
(式中、

【化33】

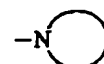


で表わされる基はイミノ部分を含む置換されていてもよい複素環基である。) で表わされる化合物と反応させて、式

【化34】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、A、Xおよび

【化35】



で表わされる基はそれぞれ前記定義の通りである。) で表わされる化合物またはその塩を得ることを特徴とする前記製造法。

【請求項3】 請求項(1)の化合物または医薬として許容されるその塩ならびに医薬として許容される担体または賦形剤を含有することからなる抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規な3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸化合物および医薬として許容されるそれらの塩に関する。より詳しくは、本発明は、抗菌活性を有する新規3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸化合物および医薬として許容されるそれらの塩、それらの製造法、ならびにそれらを含有してなる抗菌剤に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明の一つの目的は、多数の病原菌に対して高い活性を示し、抗菌剤として有用な新規3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸化合物および医薬として許容されるその塩を提供することである。本発明の他の目的は、新規3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-

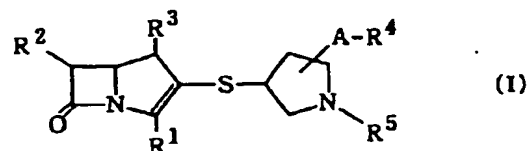
8

エン-2-カルボン酸化合物およびそれらの塩の製造法を提供することである。本発明のさらに他の目的は、前記3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸化合物およびそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する抗菌剤を提供することである。

【0003】

【課題を解決するための手段】 目的化合物である3-ピロリジニルチオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸化合物は新規であり、下記の一般式

【化36】



(I)

【式中、R<sup>1</sup> はカルボキシ基または保護されたカルボキシ基、R<sup>2</sup> はヒドロキシ(低級)アルキル基または保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基、R<sup>3</sup> は水素または低級アルキル基、R<sup>4</sup> はヒドロキシ基、保護されたヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ基、または置換されていてもよい複素環基、R<sup>5</sup> は水素またはイミノ保護基、Aは低級アルケニレン基、をそれぞれ示す。】で表わされる化合物および医薬として許容されるその塩である。

【0004】 目的化合物(I)の医薬として許容される好適な塩とは、慣用の無毒性の塩であって、塩基との塩、たとえばアルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、有機アミン塩(たとえばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など)などの有機塩基との塩など；無機酸付加塩(たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)、有機酸付加塩(たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩など)などの酸との塩；塩基性または酸性アミノ酸(たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など)との塩；分子間または分子内四級塩；などを挙げることができる。前記の分子間四級塩は、化合物(I)中のR<sup>4</sup>で表わされる複素環基が少なくとも一つの第三級窒素原子を含み(たとえばピリジル、イミダゾリル、ピラゾリルなど)、該窒素原子がさらに適当な置換基、たとえば低級アルキル(たとえばメチル、エチルなど)、ヒドロキシ(低級)アルキル(たとえば2-ヒドロキシエチルなど)、カルバモイル(低級)アルキル(たとえばカルバモイルメチルなど)、N-(また

はN, N-ジ) (低級) アルキルカルバモイル (低級) アルキル (たとえばN, N-ジメチルカルバモイルメチルなど)、N- (またはN, N-ビス) [ヒドロキシ (低級) アルキル] カルバモイル (低級) アルキル [たとえばN- (またはN, N-ビス) (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチルなど] などで置換されているか、前記の複素環基がその三級窒素原子で隣接する“A”に結合している (たとえばピリジニオ、2-ピラゾリオ、3-イミダゾリオなど) か、或いはR' の複素環基が少なくとも一つの窒素原子を含み、その窒素原子で隣接する“A”に結合しており (たとえばピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イルなど)、かつ該窒素原子が前記のごとき適当な置換基で置換されているか、或いはR' がジ (低級) アルキルアミノ (たとえばN-メチル-N-エチルアミノなど)、N-低級アルキル-N-カルバモイル (低級) アルキルアミノ (たとえばN-メチル-N-カルバモイルメチルアミノなど)、N-低級アルキル-N- [N-ヒドロキシ (低級) アルキルカルバモイル (低級) アルキル] アミノ [たとえばN-メチル-N- {N- (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル} アミノなど] などのような置換アミノ基であって該アミノ基が前記のような適当な置換基で置換されているような場合、アニオンとの間で形成することができる。

【0005】適当な分子間四級塩としては、1- (低級) アルキル-1-ピロリジニオハライド (たとえば1-メチル-1-ピロリジニオアイオダイド、1-メチル-1-ピロリジニオクロリドなど)、1- (低級) アルキルピリジニオハライド (たとえば1-メチル-3-ピリジニオアイオダイド、1-メチル-3-ピリジニオクロリドなど)、1-カルバモイル (低級) アルキルピリジニオハライド (たとえば1-カルバモイルメチル-3-ピリジニオアイオダイド、1-カルバモイルメチル-3-ピリジニオクロリドなど)、1- [N- (またはN, N-ジ) (低級) アルキルカルバモイル (低級) アルキル] ピリジニオハライド [たとえば1- [N- (またはN, N-ジ) メチルカルバモイルメチル] ピリジニオアイオダイド、1- [N- (またはN, N-ジ) メチルカルバモイルメチル] ピリジニオクロリドなど]、1- [N- (またはN, N-ビス) [ヒドロキシ (低級) アルキルカルバモイル] (低級) アルキル] ピリジニオハライド [たとえば1- [N- (またはN, N-ビス)

(2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチルアイオダイド、1- [N- (またはN, N-ビス) (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチルクロリドなど]、ピリジニオハライド (たとえばピリジニオアイオダイド、ピリジニオクロリドなど)、3- (低級) アルキルイミダゾリオハライド (たとえば3-メチル-1-イミダゾリオアイオダイド、3-メチル-1-イミダゾリオクロリドなど)、3- (低級) アルキルイミダゾリオハライド (たとえば3-メチル-2-イミダゾリオアイオダイド、3-メチル-2-イミダゾリオクロリドなど)、N, N-ジ (低級) アルキル-N-カルバモイルアンモニオハライド (たとえばN-メチル-N-エチル-N-カルバモイルアンモニオアイオダイド、N-メチル-N-エチル-N-カルバモイルアンモニオクロリド、N, N-ジメチル-N-カルバモイルアンモニオアイオダイド、N, N-ジメチル-N-カルバモイルメチルアンモニオクロリドなど)、1- (低級) アルキル-1-ピペラジノハライド (たとえば1-メチル-1-ピペラジノアイオダイド、1-メチル-1-ピペラジノクロリドなど)、3-カルバモイル (低級) アルキル-1-イミダゾリオハライド (たとえば3-カルバモイルメチル-1-イミダゾリオアイオダイド、3-カルバモイル-1-イミダゾリオクロリドなど)、2-ピラゾリオハライド [たとえば2-ピラゾリオアイオダイド、2-ピラゾリオクロリドなど]、N, N-ジ (低級) アルキル-N- [N- {ヒドロキシ (低級) アルキル} カルバモイル (低級) アルキル] アンモニオハライド [たとえばN, N-ジメチル-N- {N- (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル} アンモニオ] アイオダイド、N, N-ジメチル-N- {N- (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル} アンモニオ] クロリドなど] などを挙げることができる。

【0006】なお、目的化合物(I)ならびに下記の間化合物には、不斉炭素原子に基づく光学異性体などの立体異性体が1対またはそれ以上存在することがあるが、これらの異性体もまた本発明の範囲に包含される。本発明に従って、目的化合物(I)またはその医薬として許容される塩は、下記の反応式で示される諸方法によって製造することができる。

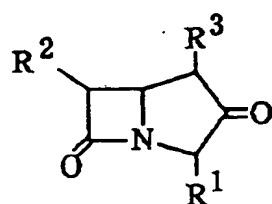
#### 【0007】製造法1

【化37】



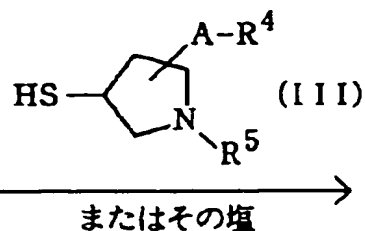
11

12



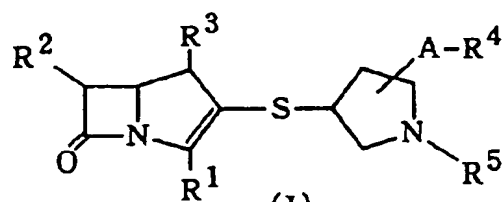
(II)

またはオキソ基におけるその  
反応性誘導体またはその塩



(III)

またはその塩

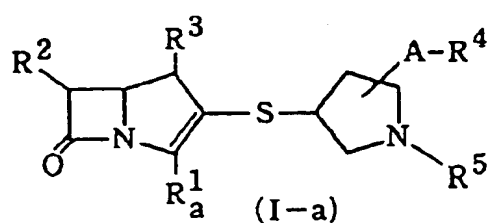


(I)

またはその塩

【0008】製造法2

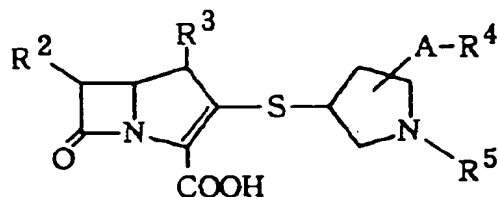
\* \* 【化38】



(I-a)

またはその塩

R<sub>a</sub><sup>1</sup>のカルボキシ  
保護基脱離反応

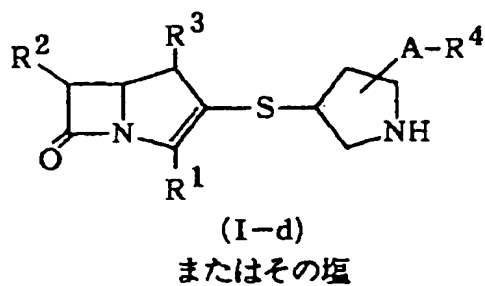
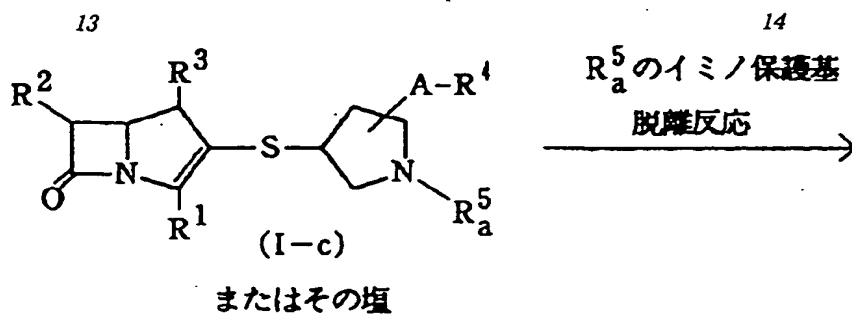


(I-b)

またはその塩

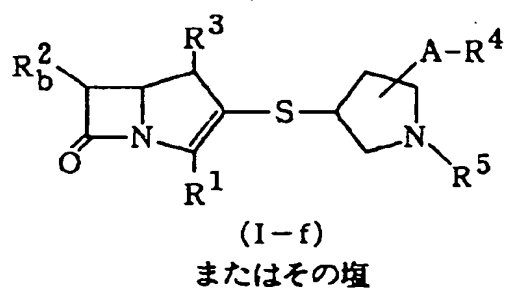
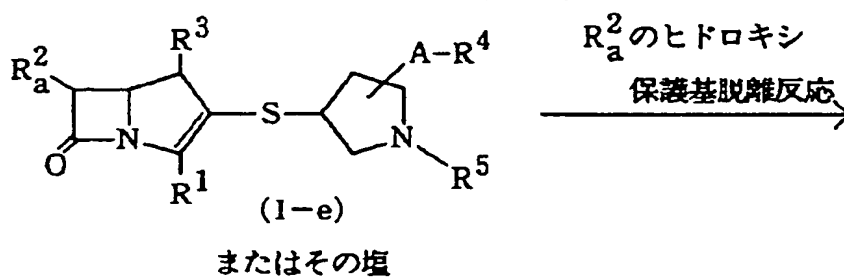
【0009】製造法3

40 【化39】



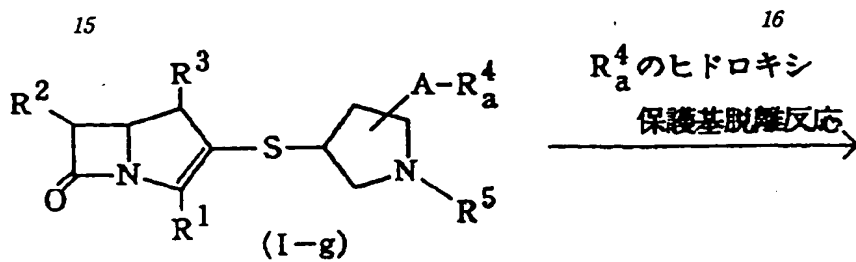
【0010】製造法4

\* \* 【化40】

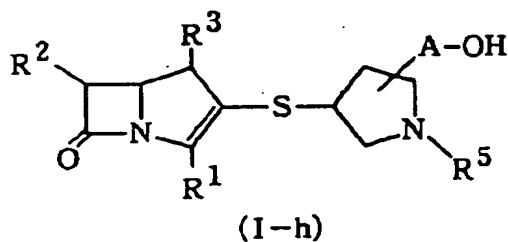


【0011】製造法5

【化41】



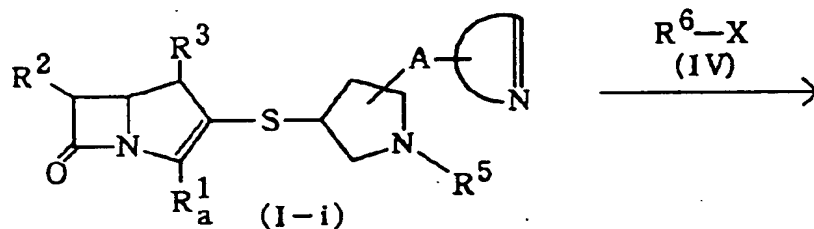
またはその塩



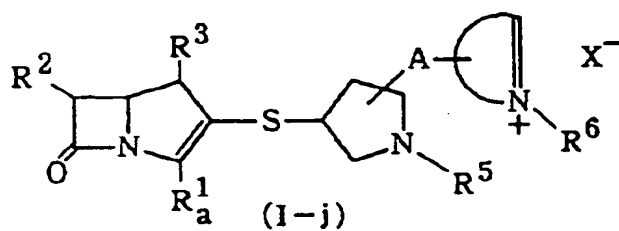
またはその塩

【0012】製造法6

\* \* 【化42】



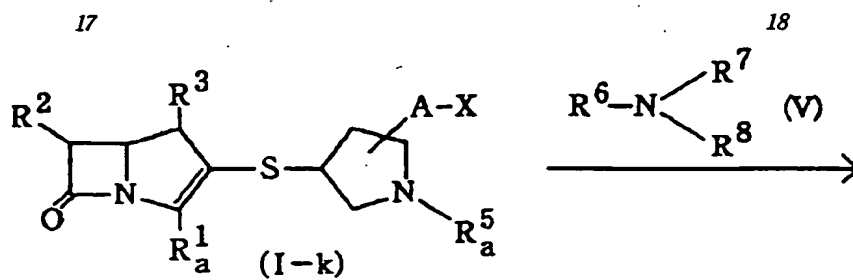
またはその塩



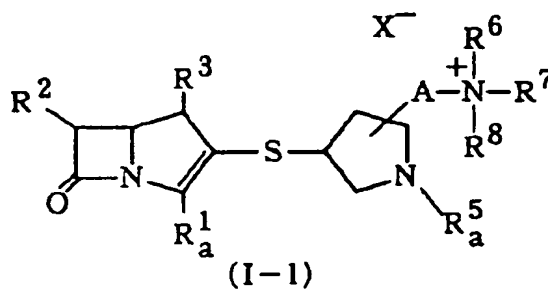
またはその塩

【0013】製造法7

【化43】



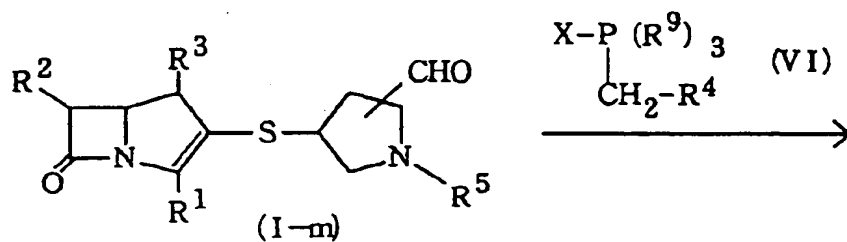
またはその塩



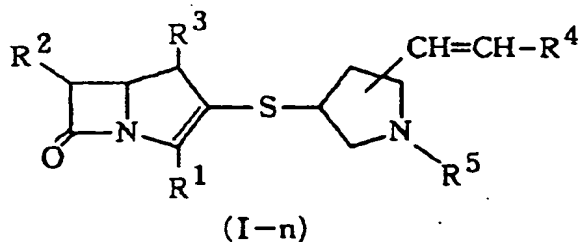
またはその塩

【0014】製造法8

\* \* 【化44】



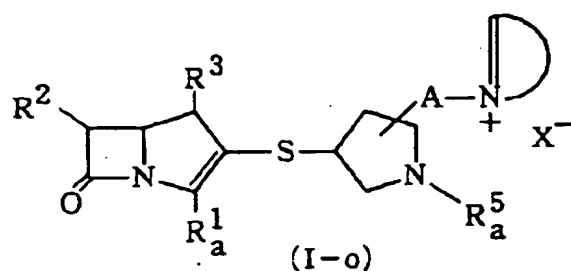
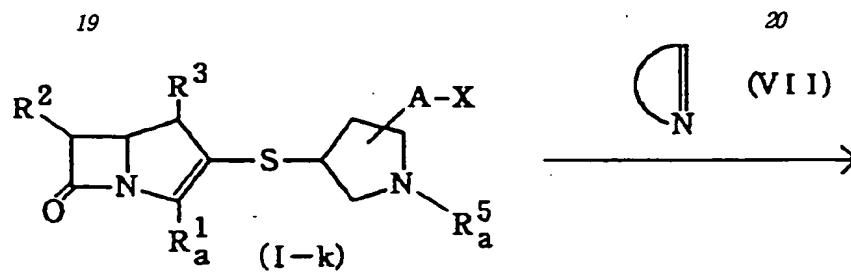
またはその塩



またはその塩

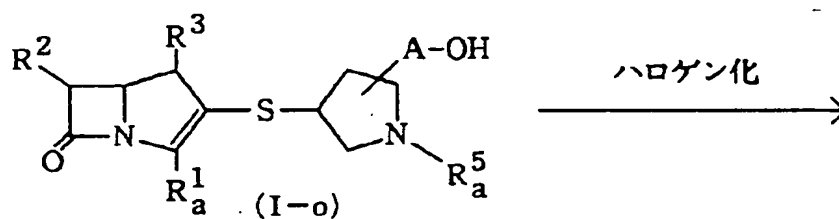
【0015】製造法9

40 【化45】

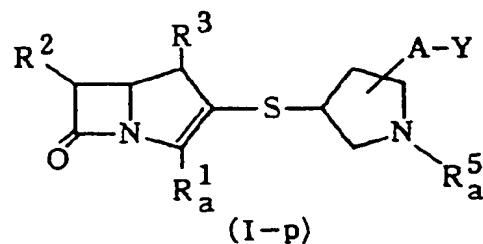


【0016】製造法10

\* \* 【化46】

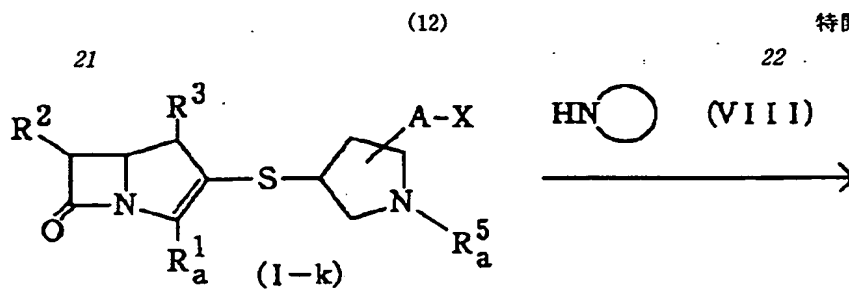


またはヒドロキシ基に  
おけるその反応性誘導  
体またはその塩

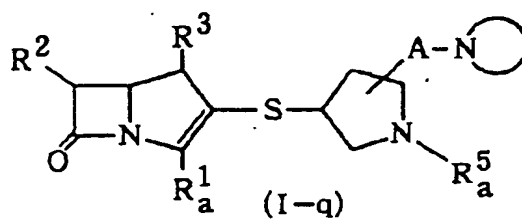


【0017】製造法11

【化47】



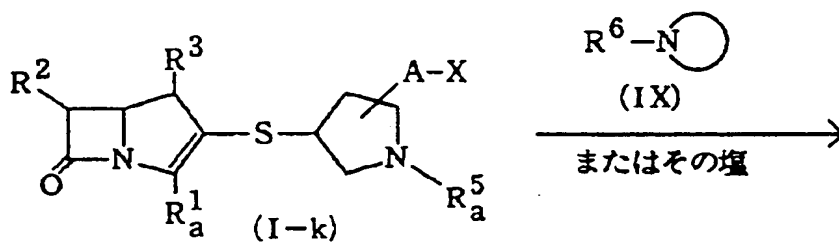
またはその塩



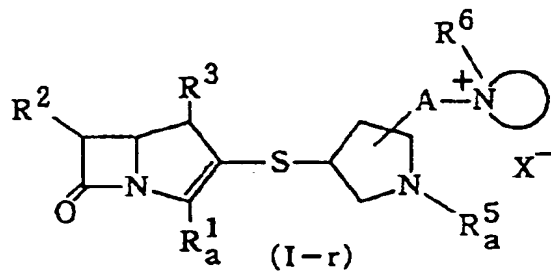
またはその塩

【0018】製造法12

\* \* 【化48】



またはその塩



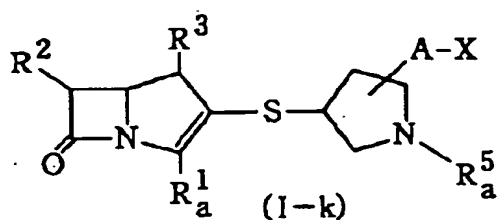
またはその塩

【0019】製造法13

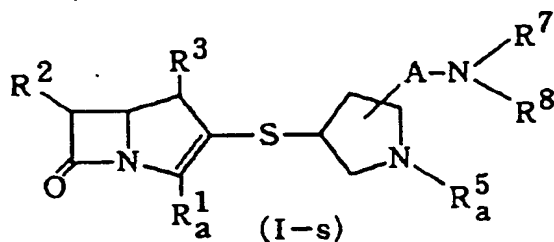
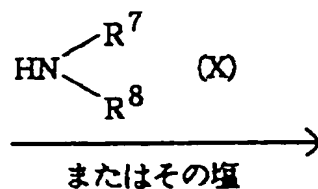
【化49】

23

24



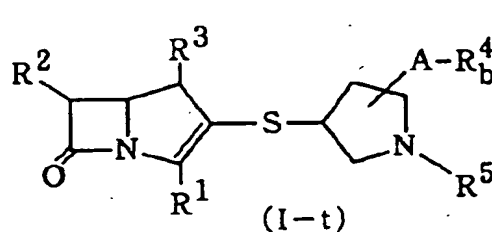
またはその塩



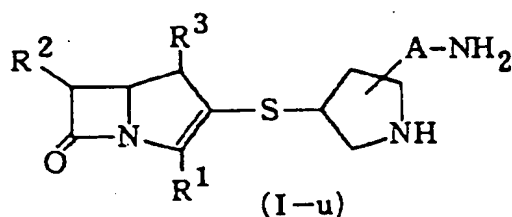
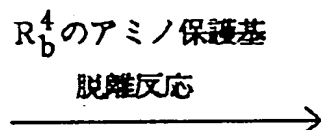
またはその塩

製造法14

\* \* 【化50】



またはその塩



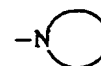
またはその塩

〔上記各式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびAはそれぞれ前記定義の通りであり、R<sup>1</sup>は保護されたカルボキシ基、R<sup>2</sup>は保護されたヒドロキシ（低級）アルキル基、R<sup>3</sup>はヒドロキシ（低級）アルキル基、R<sup>4</sup>は保護されたヒドロキシ基、R<sup>5</sup>はイミノ保護基、R<sup>6</sup>は低級アルキル基、カルバモイル（低級）アルキル基、N-（またはN、N-ジ）（低級）アルキルカルバモイル（低級）アルキル基またはN-（またはN、N-ビス）〔ヒドロキシ（低級）アルキル〕カルバモイル（低級）アルキル基、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ低級アルキル基、カルバモイル（低級）アルキル基、またはN-〔ヒドロキシ（低級）アルキル〕カルバモイル（低級）アルキル基、R<sup>9</sup>はアリール基または低級アルコキシ基、X

は酸残基、Yはハロゲン、式  
【化51】

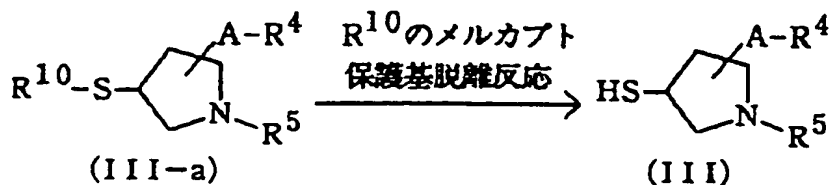


で表わされる基は第三級窒素原子を含む置換されていて  
もよい複素環基、式  
【化52】



で表わされる基はイミノ部分を含む置換されていて  
もよい複素環基、をそれぞれ示す。]

【0020】製造法1で用いられる化合物(III)は \*よって製造することができる。  
新規であり、たとえば、下記の方法または慣用の方法に\* 【化53】



またはその塩

またはその塩

(式中、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびAはそれぞれ前記定義の通りであり、R<sup>10</sup>はメルカプト保護基を示す。)

本明細書の前記および後記の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好適な例および実例を次に詳細に説明する。「低級」とは、特記ない限り、炭素原子数1ないし6、好ましくは1ないし4を意味する。好適な「保護されたカルボキシ基」としては、エステル化されたカルボキシをあげることができ、この「エステル化されたカルボキシ」の例としては下記のを挙げるができる。

【0021】エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、次のものを挙げるができる。すなわち、低級アルキルエステル(たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど)、適当な置換基を一つ以上有していても良い低級アルキルエステル、たとえば低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル[たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-(または2-)アセトキシエチルエステル、1-(または2-または3-)アセトキシプロピルエステル、1-(または2-または3-または4-)アセトキシブチルエステル、1-(または2-)プロピオニルオキシエチルエステル、1-(または2-または3-)プロピオニルオキシプロピルエステル、1-(または2-)ブチリルオキシエチルエステル、1-(または2-)イソブチリルオキシエチルエステル、1-(または2-)ピバロイルオキシエチルエステル、1-(または2-)ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3,3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-(または2-)ペンタノイルオキシエチルエステルなど]、低級アルカンシルホニル(低級)アルキルエステル(たとえば2-メシエチルエステルなど)、モノ(またはジまたはトリ)ハロ(低級)アルキルエステル(たとえば2-ヨードエチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステルなど)、低級アルコキシカルボニルオキシ(低

級)アルキルエステル[たとえばメトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、tert-ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-(または2-)メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-(または2-)エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-(または2-)イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど]、フタリジリデン(低級)アルキルエステル、または(5-低級アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)(低級)アルキルエステル[たとえば(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-エチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-プロピル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)エチルエステルなど]；低級アルケニルエステル(たとえばビニルエステル、アリルエステルなど)；低級アルキニルエステル(たとえばエチニルエステル、プロピニルエステルなど)；適当な置換基を一つ以上もっていてもよいアル(低級)アルキルエステル(たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチルベンジルエステルなど)；適当な置換基を一つ以上もっていてもよいアリールエステル(たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、tert-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど)；フタリジルエステルなどを挙げることができる。

【0022】このように定義された「保護されたカルボキシ基」の好ましい例としては、低級アルケニルオキシカルボニルおよびフェニル(またはニトロフェニル)(低級)アルコキシカルボニルを挙げることができ、より好ましいものとしてはC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニルオキシカルボニルおよびフェニル(またはニトロフェニル)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシカルボニルを挙げるができる、最も好ましいものとしてはアリルオキシカルボニルを挙げることができる。好適な「ヒドロキシ(低級)アルキル基」としては、ヒドロキシ基をもつ直鎖状または分枝状



27

の低級アルキル、たとえばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)エチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシルなどを挙げることができ、なかでもより好ましい例としてヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、1-ヒドロキシエチルを挙げることができる。好適な「保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基」としては、前記ヒドロキシ(低級)アルキルのヒドロキシ基が以下に述べるイミノ保護基の説明で示すようなヒドロキシ保護基、好ましくは低級アルケニルオキシカルボニルやフェニル(またはニトロフェニル)(低級)アルコキシカルボニル;モノまたはジまたはトリフェニル(低級)アルキル(たとえばベンジル、ベンズヒドリル、トリチルなど)などの(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アル(低級)アルキル;トリ(低級)アルキルシリル(たとえばトリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジイソプロピルメチルシリルなど)、トリ(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アリールシリル(たとえばトリフェニルシリルなど)、トリス[(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)アル(低級)アルキル]シリル、たとえばトリス[フェニル(低級)アルキル]シリル(たとえばトリベンジルシリルなど)などのトリ置換シリル、その他の慣用のヒドロキシ保護基で保護されたものを挙げることができる。

【0023】このように定義された「保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基」の好ましい例としては、低級アルケニルオキシカルボニルオキシ(低級)アルキルおよび[トリ(低級)アルキルシリル]オキシ(低級)アルキルを挙げることができ、より好ましいものとしては、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニルオキシカルボニルオキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルおよび[トリ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルシリル]オキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルを挙げることができ、最も好ましいものとしては、1-(アリルオキシカルボニルオキシ)エチルを挙げることができる。好適な「低級アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどの直鎖または分枝アルキルを挙げることができ、なかでもより好ましい例としては、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルを挙げることができ、最も好ましいものとしてはメチルを挙げることができる。好適な「低級アルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの直鎖または分枝アルコキシを挙げることができ、なかでもより好ましい例としては、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシを挙げることができ、最も好ましいものとしてはメトキシを挙げることができる。

【0024】好適な「ハロゲン」としては、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を挙げることができる。「保護

28

されたヒドロキシ基」における好適な「ヒドロキシ保護基」としては、「保護されたヒドロキシ(低級)アルキル基」の説明で示したのと同じものを挙げることができ、なかでもより好ましい例としては、トリ(低級)アルキルシリルを挙げることができる。このように定義された「保護されたヒドロキシ」の好ましい例としては、[トリ(低級)アルキルシリル]オキシを挙げることができ、より好ましい例としては、[トリ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルシリル]オキシを挙げることができ、最も好ましい例としては、tert-ブチルジメチルシリルオキシを挙げることができる。

【0025】好ましい「置換されていてもよいアミノ基」としては、1または2個の好適な置換基、たとえば前記のごとき低級アルキル、下記の如きカルバモイル(低級)アルキル、N-[ヒドロキシ(低級)アルキル]カルバモイル(低級)アルキル、下記の如きイミノ保護基で述べたような保護基などで置換されていてもよいアミノを挙げることができ、なかでも好ましい例としてはアミノ、低級アルケニルオキシカルボニルアミノ、N-(低級)アルキル-N-カルバモイル(低級)アルキルアミノ、N-(低級)アルキル-N-[N-(ヒドロキシ(低級)アルキル)カルバモイル(低級)アルキル]アミノ、ジ(低級)アルキルアミノを挙げることができ、より好ましい例としては、アミノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニルオキシカルボニルアミノ、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-N-カルバモイル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノ、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル-N-[N-(ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル)カルバモイル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル]アミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノを挙げることができ、最も好ましい例としては、アミノ、N-メチル-N-カルバモイルメチルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノ、N-メチル-N-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル]アミノ、N-エチル-N-カルバモイルメチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノまたはN、N-ジメチルアミノを挙げることができる。

【0026】「置換されていてもよい複素環基」における好適な「複素環基」とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味する。より好ましい複素環基としては、以下のごときものを挙げることができる。

-窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、より好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、およびそのN-オキシド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル(たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル)

ルなど)、ジヒドロトリアジニル(たとえば4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニルなど)など;

-窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、より好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニルなど;

-窒素原子1ないし5個を有する7ないし12員の不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンソトリアゾリル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル(たとえばテトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニルなど)、ジヒドロトリアゾロピリダジニルなど;

【0027】-酸素原子1または2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、より好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど)など;

-酸素原子1または2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばモルホリニルなど;

-酸素原子1または2個および窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員の不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリルなど;

-硫黄原子1または2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえば1, 3-チアゾリル、1, 2-チアゾリル、チアゾリニル、チアジアゾリル(たとえば1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル)など;

【0028】-硫黄原子1または2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど;

-硫黄原子1個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の不飽和複素単環基、たとえばチエニルなど;

-硫黄原子1個を有する3ないし8員、好ましくは5または6員の飽和複素単環基、たとえばテトラヒドロチエニルなど;

-硫黄原子1または2個および窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員の不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど。これらの複素環基は以下に示す如き適当な置換基1個またはそれ以上、好ましくは1ないし2個で置換されていてもよい。

-ヒドロキシ、

-保護されたヒドロキシ[保護されたヒドロキシ(低級)アルキルの説明で示

したとき慣用のヒドロキシ保護基で保護されたヒドロキシ基、より好ましくはトリ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルシリルオキシ(たとえばtert-ブチルジメチルシリルオキシなど)で保護されたヒドロキシ基]

-前記のごときヒドロキシ(低級)アルキルまたは保護されたヒドロキシ(低級)アルキル、より好ましくはヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル(たとえばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど)またはトリ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルシリルオキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル(たとえばtert-ブチルジメチルシリルオキシメチルなど);

-ハロゲン(たとえば塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素);

-低級アルコキシ[メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの直鎖または分枝アルコキシ、より好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ(たとえばメトキシなど)];

【0029】-前記のごとき低級アルキル、より好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル(たとえばメチル、エチルなど);

20 -低級アルコキシ(低級)アルキル[この低級アルコキシ部分および低級アルキル部分としては、前記の低級アルコキシおよび低級アルキルで示したものとそれぞれ同じものを挙げる事ができ、より好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル(たとえばメトキシメチルなど)を挙げる事ができる];

30 -低級アルキルアミノ[この低級アルキル部分としては、先に低級アルキルで示したものと同じものを挙げる事ができ、より好ましくは、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ(たとえばメチルアミノなど)を挙げる事ができる];

-保護された低級アルキルアミノ[アミノ基が前記のごとき慣用のアミノ基で保護された前記のごとき低級アルキルアミノ基、より好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ(たとえばメチルアミノなど)];

【0030】-アミノ;

-下記のごときカルバモイル(低級)アルキル(たとえばカルバモイルメチルなど);

40 -N-(またはN, N-ジ)(低級)アルキルカルバモイル(低級)アルキル[この低級アルキル部分およびカルバモイル(低級)アルキル部分としては先に述べたものと同じものを挙げる事ができ、より好ましくはN-(またはN, N-ジ)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルカルバモイル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル(たとえばメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルメチルなど)を挙げる事ができる];

50 -N-(またはN, N-ビス)[ヒドロキシ(低級)アルキル]カルバモイル(低級)アルキル[このヒドロキシ(低級)アルキル部分およびカルバモイル(低級)アルキル部分としては先に述べたのと同じものを挙げる事ができ、より好ましくはN-(またはN, N-ビス)

31

〔ヒドロキシ (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル〕カルバモイル (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル [たとえばN- (またはN, N-ビス) (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチルなど) を挙げることができる];

-オキソ; など。

【0031】さらに前記複素環基がその環内にイミノ部分を持つ場合、このイミノ部分は以下のごとき適当な置換基で置換されていてもよい。

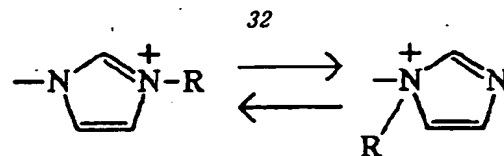
-前記のごとき低級アルキル (たとえばメチル、エチルなど);

-前記のごときヒドロキシ (低級) アルキル (たとえば2-ヒドロキシエチルなど);

-下記のごときイミノ保護基、より好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルケニルオキシカルボニル (たとえばアリルオキシカルボニルなど); など。好ましい複素環部分としては、窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、より好ましくは5または6員の飽和または不飽和複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ビリジル、およびそのN-オキシド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル (たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル (たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど)、ジヒドロトリアジニル (たとえば4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニルなど)、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピベリジニル、ピラゾリジニル、ピベラジニルなどを挙げることができ、これらのうち、脂肪族複素環基は1個またはそれ以上、好ましくは1ないし2個の適当な置換基、たとえばカルバモイル (低級) アルキル; 低級アルキル; N- (またはN, N-ジ) (低級) アルキルカルバモイル (低級) アルキル; N- (またはN, N-ビス) [ヒドロキシ (低級) アルキル] カルバモイル (低級) アルキル; オキソ; アミノ; ヒドロキシ (低級) アルキル; などで置換されていてもよい。

【0032】「第三級窒素原子を含む置換されていてもよい複素環基」とは、その複素環がビリジル、イミダゾリル、ピラゾリルなどの少なくとも一つの第三級窒素原子を含む前記の「置換されていてもよい複素環基」を意味する。「イミノ部分を含む置換されていてもよい複素環基」とは、その複素環がピロリジニル、イミダゾリル、ピベラジニルなどの少なくとも一つのイミノ部分を含む前記の「置換されていてもよい複素環基」を意味する。R' の複素環基が、たとえばN- (低級) アルキル-1-イミダゾリオである場合、次の平衡式で示されるような互変異性体が存在する。

【化54】



これらの異性体はすべて本発明の範囲に含まれるが、本明細書中ではそれらの互変異性基を含む目的化合物や中間化合物は便宜上それらの一方に相当する表記法で記述し、式示してある。

【0033】「置換されていてもよい複素環基」の好ましい例としては以下のものを挙げることができる。

-ビリジル (たとえばビリジン-3-イル、1-ビリジニオなど);

-ピロリジニル (たとえばピロリジン-1-イルなど);

-低級アルキルピロリジニル (たとえば1-メチル-1-ピロリジニオなど);

-イミダゾリル (たとえばイミダゾール-1-イルなど);

-モノ (またはジ) 低級アルキルイミダゾリル (たとえば1-メチルイミダゾール-2-イル、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリオ、2, 3-ジメチル-1-イミダゾリオ、3-メチル-1-イミダゾリオなど);

-低級アルキルビリジル (たとえば1-メチル-3-ビリジニオなど);

-〔N, N-ジ (低級) アルキルカルバモイル (低級) アルキル〕ビリジル [たとえば1- (N, N-ジメチルカルバモイルメチル) -3-ビリジニオなど];

-〔カルバモイル (低級) アルキル〕ビリジル [たとえば1- (カルバモイルメチル) -3-ビリジニオなど];

-〔N- (またはN, N-ビス) [ヒドロキシ (低級) アルキル] カルバモイル (低級) アルキル〕ビリジル [たとえばN- (またはN, N-ビス) (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル] -3-ビリジニオなど];

-カルバモイル (低級) アルキルイミダゾリル (たとえば3-カルバモイルメチル-1-イミダゾリオなど);

- (アミノ) [ヒドロキシ (低級) アルキル] ピラゾリル [たとえば5-アミノ-1- (2-ヒドロキシエチル) -2-ピラゾリオなど];

-〔 (低級) アルキル (オキソ) ピベラジニル (たとえば1-メチル-3-オキソ-1-ピベラジニオなど);

-〔 (低級) アルキル〕 (ジオキソ) ピベラジニル (たとえば4-エチル-2, 3-ジオキソピベリジン-1-イルなど); など。

【0034】好適な「イミノ保護基」としては、カルボン酸、炭酸、スルホン酸およびカルバミン酸から誘導されるアシル、たとえばカルバモイル、脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシルおよび芳香族基または複素環基で置換された脂肪族アシルなどを挙げることができる。

る。前記脂肪族アシルとしては、飽和または不飽和の非環式または環式のもの、たとえば、低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど）などのアルカノイル、低級アルキルスルホニル（たとえばメシル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなど）などのアルキルスルホニル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル（たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）などのアルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル（たとえばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルなど）などのアルケニルオキシカルボニル、低級アルケノイル（たとえばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイルなど）などのアルケノイル、シクロ（低級）アルカンカルボニル（たとえばシクロプロパンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなど）などのシクロアルカンカルボニルなどを挙げることができる。

【0035】前記芳香族アシルとしては、 $C_6-C_{10}$ アロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイルなど）、N- $(C_6-C_{10})$ アリールカルバモイル（たとえばN-フェニルカルバモイル、N-トリルカルバモイル、N-ナフチルカルバモイルなど）、 $C_6-C_{10}$ アレンスルホニル（たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど）などを挙げることができる。前記芳香族基置換脂肪族アシルとしては、フェニル（低級）アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）などのアラルコキシカルボニルなどを挙げることができる。これらのアシル基はさらに1個またはそれ以上の適当な置換基、たとえばニトロなどで置換されていてもよく、このような置換基をもつアシルの好ましい例としてはニトロアラルコキシカルボニル（たとえばニトロベンジルオキシカルボニルなど）などを挙げることができる。

【0036】このように定義された「イミノ保護基」の好ましい例としては、低級アルケニルオキシカルボニルおよびフェニル（またはニトロフェニル）（低級）アルコキシカルボニルを挙げることができ、より好ましいものとしては $C_2-C_4$ アルケニルオキシカルボニルおよびフェニル（またはニトロフェニル）（ $C_1-C_4$ ）アルコキシカルボニルを、最も好ましいものとしてはアリルオキシカルボニルを挙げることができる。好適な「カルバモイル（低級）アルキル基」としては、カルバモイル基をもつ直鎖または分枝低級アルキル、たとえばカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピ

ル、1-（カルバモイルメチル）エチル、1-カルバモイル-1-メチルエチル、カルバモイルブチル、カルバモイルペンチル、カルバモイルヘキシルなどを挙げることができ、なかでもより好ましい例としてはカルバモイル（ $C_1-C_4$ ）アルキルを、最も好ましいものとしてはカルバモイルメチルを挙げることができる。好適な「低級アルケニレン基」としては、ビニレン、プロベニレン（たとえば1-プロベニレンなど）などの直鎖または分枝状のものを挙げることができ、なかでもより好ましいものとしては $C_2-C_4$ アルケニレンを、最も好ましいものとしてはビニレンおよび1-プロベニレンを挙げることができる。

【0037】好適な「酸残基」としては、アジド、ハロゲン（たとえば塩素、臭素、フッ素またはヨウ素）などの無機酸残基、アシルオキシ（たとえばベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシ、メタンスルホニルオキシなど）などの有機酸残基などを挙げることができ、なかでもより好ましい例としてはハロゲンを挙げることができる。好適な「メルカプト保護基」としては、前記のごときアシル、モノまたはジまたはトリフェニル（低級）アルキル（たとえばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチルなど）などの（ $C_6-C_{10}$ ）アル（低級）アルキルを挙げることができ、なかでも好ましい例としては低級アルカノイル、 $C_6-C_{10}$ アロイルおよびトリフェニル（低級）アルキルを挙げることができ、より好ましいものとしては $C_1-C_4$ アルカノイル、 $C_6-C_{10}$ アロイルおよびトリフェニル（ $C_1-C_4$ ）アルキルを挙げることができ、最も好ましいものとしてはベンゾイル、アセチルおよびトリチルを挙げることができる。化合物（I）の定義において、好ましい例としては以下のものを挙げることができる。 $R^1$ はカルボキシまたはエステル化されたカルボキシ、 $R^2$ はヒドロキシ（低級）アルキル、低級アルケニルオキシカルボニル（低級）アルキルまたは〔トリ（低級）アルキルシリル〕オキシ（低級）アルキル、 $R^3$ は水素または低級アルキル、 $R^4$ はヒドロキシ、〔トリ（低級）アルキルシリル〕オキシ、アミノ、ジ（低級）アルキルアミノ、N-（低級）アルキル-N-カルバモイル（低級）アルキルアミノ、N-（低級）アルキル-N-〔N-〔ヒドロキシ（低級）アルキル〕カルバモイル（低級）アルキル〕アミノ、（低級）アルケニルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシ、ハロゲンまたは窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、より好ましくは5または6員の飽和または不飽和の複素単環基〔前記複素環基は1個またはそれ以上、好ましくは1ないし3個の好適な置換基、たとえばカルバモイル（低級）アルキル、低級アルキル、N-（またはN、N-ジ）（低級）アルキルカルバモイル（低級）アルキル、N-（またはN、N-ビス）〔ヒドロキシ（低級）アルキル〕カルバモイル（低

級) アルキル、ヒドロキシ (低級) アルキル、アミノ、またはオキソなどで置換されていてもよい]

【0038】R<sup>5</sup> は水素または低級アルケニルオキシカルボニル、Aは低級アルケニレン。化合物(I)の定義において、より好ましい例としては以下のものを挙げる  
ことができる。R<sup>1</sup> はカルボキシ、低級アルケニルオキシカルボニルまたはフェニル (またはニトロフェニル)

(低級) アルコキシカルボニル、R<sup>2</sup> はヒドロキシ (低級) アルキル、低級アルケニルオキシカルボニル (低級) アルキルまたは [トリ (低級) アルキルシリル] オキシ (低級) アルキル、R<sup>3</sup> は水素または低級アルキル、R<sup>4</sup> はヒドロキシ、[トリ (低級) アルキルシリル] オキシ、アミノ、ジ (低級) アルキルアミノ、N- (低級) アルキル-N-カルバモイル (低級) アルキルアミノ、N- (低級) アルキル-N- [N- (ヒドロキシ (低級) アルキル) カルバモイル (低級) アルキル] アミノ、(低級) アルケニルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシ、ハロゲン、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、およびそのN-オキシド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル (たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル (たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど)、ジヒドロトリアジニル (たとえば4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニルなど)、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピベリジニル、ピラゾリジニルまたはピベラジニル [前記複素環基は1個またはそれ以上、好ましくは1または2個の好適な置換基、たとえばカルバモイル (低級) アルキル、低級アルキル、N- (またはN, N-ジ) (低級) アルキルカルバモイル (低級) アルキル、N- (またはN, N-ビス) [ヒドロキシ (低級) アルキル] カルバモイル (低級) アルキル、ヒドロキシ (低級) アルキル、アミノ、またはオキソなどで置換されていてもよい]、

【0039】R<sup>5</sup> は水素または低級アルケニルオキシカルボニル、Aは低級アルケニレン。化合物(I)の定義において、さらに好ましい例としては以下のものを挙げる  
ことができる。R<sup>1</sup> はカルボキシ、低級アルケニルオキシカルボニルまたはフェニル (またはニトロフェニル) (低級) アルコキシカルボニル、R<sup>2</sup> はヒドロキシ (低級) アルキル、低級アルケニルオキシカルボニル (低級) アルキルまたは [トリ (低級) アルキルシリル] オキシ (低級) アルキル、R<sup>3</sup> は水素または低級アルキル、R<sup>4</sup> はヒドロキシ、[トリ (低級) アルキルシリル] オキシ、アミノ、ジ (低級) アルキルアミノ、N- (低級) アルキル-N-カルバモイル (低級) アルキルアミノ、N- (低級) アルキル-N- [N- (ヒドロキシ (低級) アルキル) カルバモイル (低級) アルキル

ル] アミノ、(低級) アルケニルオキシカルボニルアミノ、低級アルコキシ、ハロゲン、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピロリジニルまたはピベラジニル [前記複素環基は1個またはそれ以上、好ましくは1または2個の好適な置換基、たとえばカルバモイル (低級) アルキル、低級アルキル、N- (またはN, N-ジ) (低級) アルキルカルバモイル (低級) アルキルまたはN- (またはN, N-ビス) [ヒドロキシ (低級) アルキル] カルバモイル (低級) アルキル、ヒドロキシ (低級) アルキル、アミノ、オキソなどで置換されていてもよい]、R<sup>5</sup> は水素または低級アルケニルオキシカルボニル、

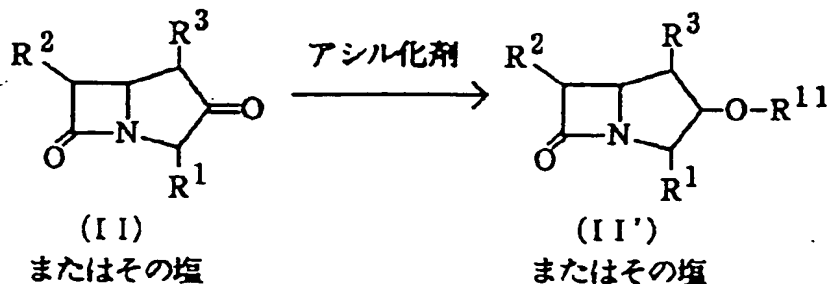
【0040】Aは低級アルケニレン。化合物(I)の定義において、最も好ましい例としては以下のものを挙げる  
ことができる。R<sup>1</sup> はカルボキシまたはアリルオキシカルボニル、R<sup>2</sup> は1-ヒドロキシエチルまたは1-アリルオキシカルボニルオキシエチル、R<sup>3</sup> はメチル、R<sup>4</sup> はヒドロキシ、tert-ブチルジメチルシリルオキシ、メトキシ、ヨード、アミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-メチル-N-カルバモイルメチルアミノ、N, N-ジメチル-N-カルバモイルメチルアンモニオ、N-メチル-N-エチル-N-カルバモイルメチルアンモニオ、アリルオキシカルボニルアミノ、N, N-ジメチル-N- [N- (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル] アンモニオ、ピリジン-3-イル、N-メチル-3-ピリジニオ、1-ピリジニオ、N-カルバモイルメチル-3-ピリジニオ、N- (N, N-ジメチルカルバモイルメチル) -3-ピリジニオ、N- [N- (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル] -3-ピリジニオ、N- (N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル) -3-ピリジニオ、イミダゾール-1-イル、3-メチル-1-イミダゾリオ (または1-メチル-1-イミダゾリオ)、2, 3-ジメチル-1-イミダゾリオ、3-カルバモイルメチル-1-イミダゾリオ、1-メチルイミダゾール-2-イル、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリオ、1- (2-ヒドロキシエチル) -5-アミノ-2-ピラゾリオ、ピロリジン-1-イル、N-メチル-1-ピロリジニオ、1-メチル-3-オキソ-1-ピベラジニオまたは4-エチル-2, 3-ジオキソピベラジン-1-イル、R<sup>5</sup> は水素またはアリルオキシカルボニル、Aはビニレンまたはプロベニレン。本発明の目的化合物(I)の製造法を次に詳細に説明する。

#### 【0041】(1) 製造法1

化合物(I) またはその塩は、化合物(II) またはそのオキソ基における反応性誘導体またはその塩を化合物(III) またはその塩と反応させることによって製造することができる。化合物(II) の好適な塩としては、化合物(I) で示したごとき塩基との塩を挙げる  
ことができる。化合物(III) のオキソ基における反応性

37

誘導体は下記の式 (I I') で表わされ、この反応性誘導体を本反応に用いるのが好ましい。この反応性誘導体は、化合物 (I I) またはその塩をアシル化剤と反応さ\*



38

\* せることによって製造することができる。  
【化55】

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ前記定義の通りであり、R<sup>11</sup>は、イミノ保護基で示したときアシルであり、さらに、たとえば下記に示す有機リン酸から導かれたO、O-置換ホスホノである。)

【0042】好適なアシル化剤としては、前記のごときアシル基を化合物 (I I) に導入できる慣用のアシル化剤を挙げることができ、好ましいアシル化剤としては、有機スルホン酸または有機リン酸あるいは酸ハライド、酸無水物などのその反応性誘導体など、たとえばアレンスルホニルハライド (たとえばベンゼンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、p-プロモベンゼンスルホニルクロリドなど)、無水アレンスルホン酸 (たとえば無水ベンゼンスルホン酸、無水p-トルエンスルホン酸、無水p-ニトロベンゼンスルホン酸など)、ハロゲンでさらに置換されていてもよい低級アルカンスルホニルハライド (たとえばメタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリドなど)、ハロゲンを有していてもよい無水低級アルカンスルホン酸 (たとえば無水メタンスルホン酸、無水エタンスルホン酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸など)、ジ (低級) アルキルホスホロハロリデート (たとえばジエチルホスホロクロリデートなど)、ジアリールホスホロハロリデート (たとえばジフェニルホスホロクロリデートなど) などを挙げることができる。本アシル化反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえばアセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ヘキサメチルホスホルアミド、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。

【0043】前記アシル化剤を本反応に遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合、本反応は慣用の縮合剤、たとえばカルボジイミド化合物 [たとえばN、N'-ジエチルカルボジイミド、N、N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカル

ボジイミド、N-シクロヘキシル-N'- (4-ジエチルアミノシクロヘキシル) カルボジイミド、N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドなど] ; N、N'-カルボニルジイミダゾール、N、N'-カルボニルビス (2-メチルイミダゾール) ; ケテンイミン化合物 (たとえばペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミンなど) ; エトキシアセチレン ; 1-アールコキシ-1-シクロエチレン ; ポリリン酸エチル ; ポリリン酸イソプロピル ; オキシ塩化リン ; 三塩化リン ; 塩化チオニル ; 塩化オキサリル ; トリフェニルホスフィンと四塩化炭素またはジアゼンジカルボキシレートとの組合せ ; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩 ; 水酸化2-エチル-5- (m-スルホフェニル) イソオキサゾリウム分子内塩 ; 1- (p-クロロベンゼンスルホニルオキシ) -6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール ; N、N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化リンなどと反応させて調製されるいわゆるビルスマイヤー試薬などの存在下で行うことが好ましい。

【0044】本アシル化反応は、無機または有機塩基、たとえばアルカリ金属重炭酸塩 (たとえば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩 (たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ土類金属炭酸塩 (たとえば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなど)、トリ (低級) アルキルアミン (たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピル-N-エチルアミンなど)、ピリジン化合物 [たとえばピリジン、ピコリン、ルチジン、N、N-ジメチルアミノピリジンなどのN、N-ジ (低級) アルキルアミノピリジンなど]、キノリン、N-低級アルキルモルホリン (たとえばN-メチルモルホリンなど)、N、N-ジ (低級) アルキルベンジルアミン (たとえばN、N-ジメチルベンジルアミンなど)、アルカリ金属アルコキシド (たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシドなど) などの存在下で行うことができる。本アシル化反応の反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われ

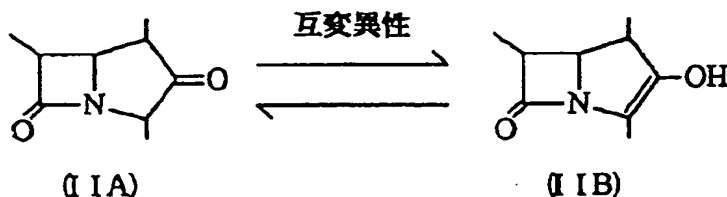
39

る。なお、化合物 (I I) に関して、下記の式 (I I A) で表わされる 3, 7-ジオキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン環構造が以下の式 (I I B) で表わされる 3-ヒドロキシ-7-オキソ-1-アザビシ \*

40

\*クロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン環構造と互変異性の関係にあることはよく知られており、これら二つの環構造は実質的に同じである。

【化56】



化合物 (I I') またはその塩は、単離してまたは単離することなく次の化合物 (I I I) またはその塩との反応に使用することができる。化合物 (I I I) の好適な塩としては、化合物 (I) で示したものと同じものおよび銀塩を挙げることができる。化合物 (I I) またはその反応性誘導体またはその塩と化合物 (I I I) またはその塩との反応は、先のアシル化反応の説明で示したとき有機または無機塩基の存在下で行うことができる。本反応は、たとえば前記アシル化反応の説明で示したとき反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0045】 (2) 製造法2

化合物 (I-b) またはその塩は、化合物 (I-a) またはその塩を R<sup>1</sup> のカルボキシ保護基脱離反応に付すことによって製造することができる。化合物 (I-a) および (I-b) の好適な塩としては、化合物 (I) で示したものと同じものを挙げることができる。本反応は、通常、加水分解、還元などの慣用の方法で行われる。

##### (i) 加水分解

加水分解は、塩基または酸の存在下で行うのが好ましい。好適な塩基としては、アルカリ金属水酸化物 (たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ土類金属水酸化物 (たとえば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなど)、アルカリ金属水素化物 (たとえば水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、アルカリ土類金属水素化物 (たとえば水素化カルシウムなど)、アルカリ金属アルコキシド (たとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど)、アルカリ金属炭酸塩 (たとえば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ土類金属炭酸塩 (たとえば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなど)、アルカリ金属重炭酸塩 (たとえば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど) などを挙げることができる。好適な酸としては、有機酸 (たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など) および無機酸 (たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸など) を挙げることができる。トリフルオロ酢酸を用いる酸性条件下での加水分解は、通常、カチオン補捉剤 (たとえばフェノール、アニソ-

ルなど) を加えることによってその反応速度を高めることができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジクロロメタン、アルコール (たとえばメタノール、エタノールなど)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトンなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。液状の塩基または酸は溶媒として使用することもできる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

##### 【0046】 (ii) 還元

20 この脱離反応に適用できる還元方法としては、たとえば、金属 (たとえば亜鉛、亜鉛アマルガムなど) またはクロム化合物塩 (たとえば塩化第一クロム、酢酸第一クロムなど) と有機または無機酸 (たとえば酢酸、プロピオン酸、塩酸、硫酸など) との組合せを用いる還元; 慣用の金属触媒、たとえばパラジウム触媒 (たとえばパラジウム海绵、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム、水酸化パラジウム炭など)、ニッケル触媒 (たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど)、白金触媒 (たとえば白金板、白金海绵、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など) などの存在下で行う慣用の接触還元などを挙げることができる。接触還元によって本反応を行う場合は、反応は中性付近の条件下で行うのが好ましい。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、アルコール (たとえばメタノール、エタノール、プロパノールなど)、ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸、緩衝液 (たとえばリン酸緩衝液、酢酸緩衝液など) など、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。前記カルボキシ保護基がアリル基である場合には、パラジウム化合物を用いる水素化分解によって保護基を脱離することができる。本反応に用いる好適なパラジウム化合物としては、パラジウム炭、水酸化パラジウム炭、塩化パラジウム、パラジウム-リガント錯体、たとえばテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0)、ジ [1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] パラジウム (0)、テトラキス (トリフェニルホスファイト) パラジウム (0)、テ

41

トラキス（トリエチルホスファイト）-パラジウム（0）などを挙げるができる。

【0047】この反応は、反応系内で形成されるアリル基のスキベンジャー、たとえばアミン（たとえばモルホリン、N-メチルアニリンなど）、活性化メチレン化合物（たとえばジメドン、ベンゾイルアセテート、2-メチル-3-オキソ吉草酸など）、シアノヒドリン化合物（たとえばシアン化 $\alpha$ -テトラヒドロピラニルオキシベンジルなど）、低級アルカン酸またはその塩（たとえば蟻酸、酢酸、蟻酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸ナトリウムなど）、N-ヒドロキスクシンイミドなどの存在下に実施することが望ましい。本反応は、低級アルキルアミン（たとえばブチルアミン、トリエチルアミンなど）、ピリジンなどの塩基の存在下で行うことができる。本反応にパラジウム-リガンド錯体を用いる場合、本反応は対応するリガンド（たとえばトリフェニルホスフィン、トリフェニルホスファイト、トリエチルホスファイトなど）の存在下で行うのが好ましい。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、プロパノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、酢酸エチルなど、またはそれらの混合物などの存在下で行われる。本脱離反応は、脱離するカルボキシ保護基の種類に応じて選択すればよい。R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> および/またはR<sup>3</sup> のヒドロキシおよび/またはイミノおよび/またはアミノ保護基がこの反応中に同時に脱離される場合もこの製造法の範囲に含まれる。

#### 【0048】（3） 製造法3

化合物（I-d）またはその塩は、化合物（I-c）またはその塩をR<sup>5</sup> のイミノ保護基脱離反応に付すことによって製造することができる。化合物（I-c）および（I-d）の好適な塩としては、化合物（I）で示したものと同一ものを挙げるができる。本反応は、通常、加水分解、還元などの慣用の方法で行われる。加水分解および還元の方法ならびにそれらの反応条件（たとえば反応温度、溶媒など）は、製造法2で化合物（I-a）のカルボキシ保護基脱離反応について例示したところと実質的に同一であるから、前記の記載をそのままここに引用によって含める。本反応中に、R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> および/またはR<sup>3</sup> のカルボキシおよび/またはヒドロキシおよび/またはアミノ保護基が同時に脱離される場合もこの製造法の範囲に含まれる。

#### 【0049】（4） 製造法4

化合物（I-f）またはその塩は、化合物（I-e）またはその塩をR<sup>5</sup> のヒドロキシ保護基脱離反応に付すことによって製造することができる。化合物（I-e）および（I-f）の好適な塩としては、化合物（I）で示したものと同一ものを挙げるができる。本反応は、通常、加水分解、還元などの慣用の方法で行われる。こ

42

の加水分解および還元の方法ならびにそれらの反応条件（たとえば反応温度、溶媒など）は、製造法2で化合物（I-a）のカルボキシ保護基脱離反応について例示したところと実質的に同一であるから、前記の記載をそのままここに引用によって含める。前記ヒドロキシ保護基がトリ（低級）アルキルシリルである場合、この保護基の脱離はテトラ（低級）アルキルアンモニウムフルオリド（たとえばテトラブチルアンモニウムフルオリドなど）の存在下で行うこともできる。R<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> および/またはR<sup>3</sup> のカルボキシおよび/またはヒドロキシおよび/またはイミノ保護基が本反応中に同時に脱離される場合もこの製造法の範囲に含まれる。

#### 【0050】（5） 製造法5

化合物（I-h）またはその塩は、化合物（I-g）またはその塩をR<sup>4</sup> のヒドロキシ保護基脱離反応に付すことによって製造することができる。化合物（I-h）の好適な塩としては、化合物（I）で示したものと同一ものを挙げるができる。化合物（I-g）の好適な塩としては、化合物（I）で示したとき塩基との塩を挙げるができる。本反応は、通常、加水分解、還元などの慣用の方法によって行われる。この加水分解および還元の方法ならびにそれらの反応条件（たとえば反応温度、溶媒など）は、製造法2で化合物（I-a）のカルボキシ保護基脱離反応について例示したところと実質的に同一であるから、前記の記載をそのままここに引用によって含める。本反応中にR<sup>1</sup> および/またはR<sup>2</sup> および/またはR<sup>3</sup> のカルボキシおよび/またはヒドロキシおよび/またはイミノ保護基が同時に脱離される場合も本製造法の範囲に含まれる。

#### 【0051】（6） 製造法6

化合物（I-j）またはその塩は、化合物（I-i）またはその塩を化合物（IV）と反応させることによって製造することができる。化合物（I-i）および（I-j）の好適な塩としては、化合物（I）で示したものと同一ものを挙げるができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトンなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0052】（7） 製造法7

化合物（I-l）またはその塩は、化合物（I-k）またはその塩を化合物（V）と反応させることによって製造することができる。化合物（I-k）および（I-l）の好適な塩としては、化合物（I）で示したものと同一ものを挙げるができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトンなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0053】（8） 製造法8



化合物(I-n)またはその塩は、化合物(I-m)またはその塩を化合物(VI)と反応させることによって製造することができる。化合物(I-m)および(I-n)の好適な塩としては、化合物(I)で示したものと同一ものを挙げるができる。本反応は、製造法1の説明で示したとき慣用の塩基の存在下で行うことができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトンなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0054】(9) 製造法9

化合物(I-o)またはその塩は、化合物(I-k)またはその塩を化合物(VII)と反応させることによって製造することができる。化合物(I-o)の好適な塩としては、化合物(I)で示したものと同一ものを挙げることができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトンなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0055】(10) 製造法10

化合物(I-p)またはその塩は、化合物(I-o)またはヒドロキシ基におけるその反応性誘導体またはその塩をハロゲン化することによって製造することができる。化合物(I-o)および(I-p)の好適な塩としては、化合物(I-a)で示したものと同一ものを挙げるができる。化合物(I-o)の好適な反応性誘導体としては、化合物(I I')で示したものと同一ものを挙げるができる。本製造法で用いるハロゲン化剤の好適な例としては、ヒドロキシ基をハロゲンに変換できる慣用のもの、たとえばハロゲン(たとえばヨウ素、塩素、臭素など)、またはそのアルカリ金属塩(たとえばヨウ化ナトリウム、塩化ナトリウムなど)、オキシハロゲン化リン(たとえばオキシ臭化リン、オキシ塩化リンなど)、五ハロゲン化リン(たとえば五臭化リン、五塩化リン、五フッ化リンなど)、三八ロゲン化リン(たとえば三臭化リン、三塩化リン、三フッ化リンなど)、ハロゲン化チオニル(たとえば塩化チオニル、臭化チオニルなど)、ジハロゲン化トリフェニルホスフィン(たとえばトリフェニルホスフィンジクロリド、トリフェニルホスフィンジブロミドなど)、トリフェニルホスフィンと四ハロゲン化炭素(たとえば四塩化炭素など)との組合せなどを挙げることができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば塩化メチレン、アセトン、クロロホルム、四塩化炭素、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。ハロゲン化剤が液状の場合は、溶媒としても使用することができる。反応温度は特に限定され

ず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

#### 【0056】(11) 製造法11

化合物(I-q)またはその塩は、化合物(I-k)またはその塩を化合物(VIII)と反応させることによって製造することができる。化合物(I-q)の好適な塩としては、化合物(I)で示したものと同一ものを挙げることができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトンなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0057】(12) 製造法12

化合物(I-r)またはその塩は、化合物(I-k)またはその塩を化合物(IX)と反応させることによって製造することができる。化合物(I-r)の好適な塩としては、化合物(I)で示したものと同一ものを挙げるができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトンなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### 【0058】(13) 製造法13

化合物(I-s)またはその塩は、化合物(I-k)またはその塩を化合物(X)と反応させることによって製造することができる。化合物(I-s)の好適な塩としては、化合物(I)で示したものと同一ものを挙げることができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトンなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

#### (14) 製造法14

化合物(I-u)またはその塩は、化合物(I-t)またはその塩をR<sup>1</sup>のアミノ保護基脱離反応に付すことによって製造することができる。化合物(I-t)および(I-u)の好適な塩としては、化合物(I)で示したものと同一ものを挙げることができる。本反応は、通常、加水分解、還元などの慣用の方法で行われる。加水分解および還元の方法ならびにそれらの反応条件(たとえば反応温度、溶媒など)は、製造法2で化合物(I-a)のカルボキシ保護基脱離反応について例示したところと実質的に同一であるから、前記の記載をそのままここに引用によって含める。本反応中に、R<sup>1</sup>および/またはR<sup>2</sup>および/またはR<sup>1</sup>のカルボキシおよび/またはヒドロキシ保護基が同時に脱離される場合もこの製造法の範囲に含まれる。前記製造法で得られた目的化合物は、たとえば抽出、晶出、分別結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより、単離、精製できる。新規な原料化合物(III)またはその塩の製造法Aを次に詳細に説明する。

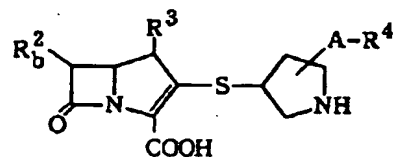
## 【0059】製造法A

化合物(I I I)またはその塩は、化合物(I I I-a)またはその塩をメルカプト保護基脱離反応に付すことによって製造することができる。化合物(I I I-a)の好適な塩としては、化合物(I I I)で示したものと同一ものを挙げるができる。この脱離反応は、以下に示す慣用の方法に従って行うことができ、その方法は脱離するメルカプト保護基の種類に応じて選択すればよい。前記保護基がアル(低級)アルキル基である場合、一般には、たとえば銀化合物(たとえば硝酸銀、炭酸銀など)などで処理するか、または酸(たとえばトリフルオロ酢酸など)の存在下にメルカプト化合物(たとえば2-メルカプトエタノールなど)と反応させることによって脱離することができる。前記の銀化合物を用いる反応は、有機塩基(たとえばピリジンなど)の存在下で行うことが好ましい。得られた化合物(I I I)の銀塩は、必要ならば、アルカリ金属ハライド(たとえばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなど)と反応させてそのアルカリ金属塩に変換することができる。また、前記保護基がアシル基である場合、一般には、酸または塩基を用いる加水分解などのソルボリシス、塩基を用いるアルコールリシスなどで脱離することができる。これらの反応に用いられる好適な酸または塩基としては、製造法2の加水分解の説明で示したものと同一ものを挙げるができる。本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、アルコール(たとえばメタノール、エタノールなど)、ピリジン、N、N-ジメチルホルムアミドなど、またはそれらの混合物などの溶媒中で行われる。また、使用する塩基または酸が液状の場合は、これを溶媒として使用することができる。アルコールリシスは、通常、メタノール、エタノールなどの慣用のアルコール中で行われる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で反応は行われる。

【0060】本発明の目的化合物(I)およびその医薬として許容される塩は新規であり、高い抗菌活性を示し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌を含む広範囲の病原菌の生育を阻害し、したがって抗菌剤として有用であ\*

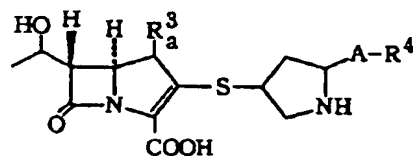
\*る。本発明において、より高い抗菌活性を有する目的化合物(I)は下記の式

【化57】



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびAはそれぞれ前記定義の通りである。)で表わされる化合物およびその医薬として許容される塩である。特に、最も高い抗菌活性を有する化合物(I)は下記の式

【化58】



(式中、R<sup>3</sup>は低級アルキルを示し、R<sup>4</sup>およびAはそれぞれ前記定義の通りである。)で表わされる化合物およびその医薬として許容される塩である。

【0061】

【発明の効果】次に、目的化合物(I)の有用性を示すため、本発明の目的化合物(I)の代表的な化合物の抗菌活性試験データを以下に示す。

## 試験管内抗菌活性

試験方法：インビトロ抗菌活性を以下の寒天二倍希釈法によって測定した。試験菌をトリブティカーゼ・ソイ・ブロス中一夜培養したもの(1ml当り生菌数10<sup>6</sup>)を一白金耳とり、試験化合物の濃度勾配を含むハート・インフュージョン・寒天(HI寒天)上に画線接種した。これを37℃で20時間インキュベートしたのち、最小阻止濃度(MIC)をμg/mlで表わした。

試験化合物：実施例11-3)の化合物

試験結果：

【表1】

試 験 菌	MIC (μg/ml)
<i>P. aeruginosa</i> 26	0.39

治療のための投与には、本発明の目的化合物(I)およびその医薬として許容される塩を、それを有効成分として、経口および非経口投与または外用に適した有機または無機固体または液体賦形剤などの医薬として許容される担体との混合物として含有する慣用の医薬製剤の形で用いる。医薬製剤は、錠剤、顆粒、散剤、カプセル剤などの固形状であってもよく、液剤、懸濁剤、シロップ、

乳剤、レモナーデ剤などの液状であってもよい。

【0062】必要ならば、上記製剤に、補助剤、安定化剤、湿潤剤、その他の常用添加剤、たとえば乳糖、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、蔗糖、トウモロコシ澱粉、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花性油、オリーブ油、カカオ脂、エチレングリコール、酒石酸、クエン酸、フマル酸などを配合してもよ

い。化合物(I)の用量は、患者の年齢および条件または病気の種類、適用せんとする化合物(I)の種類などによっても変動するが、一般には、1日当り1mg〜約4000mgの範囲の量を、あるいはさらに多量を、患者1人当りに投与すればよい。病原菌による感染症の処置に当って、本発明の目的化合物(I)の平均1回量を約1mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mg、2000mgとして用いればよい。

#### 【0063】

【実施例】以下の製造例および実施例は、本発明を説明するために示したものである。

#### 製造例1-1)

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン(727g)のジメチルホルムアミド(1450ml)溶液にイミダゾール(302g)とtert-ブチルジメチルクロロシラン(573g)を氷浴中で冷却しながら順次加える。混合物を同温で1.5時間、次いで室温で一夜攪拌する。混合物に水(1500ml)を加えて反応を停止させ、ヘキサン-酢酸エチル(2:1、1500ml×1、750ml×1、600ml×1)で抽出する。抽出物を合わせ、水(11×2)および食塩水(1.51×1)で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去して、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン(1.14kg)を無色油状物として得る。

IR(ニート): 1742, 1700  $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz,  $\delta$ ): 0.07(6H, s), 0.87(9H, s), 1.79-2.24(2H, m), 3.44-3.52(1H, m), 3.62-3.70(1H, m), 3.72(1.5H, s, 配座異性体), 3.75(1.5H, s, 配座異性体), 4.41-4.63(4H, m), 5.15-5.35(2H, m), 5.80-5.95(1H, m)

#### 【0064】製造例1-2)

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン(200g)のテトラヒドロフラン(600ml)とエタノール(600ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(44.0g)を少量づつ室温に加え、混合物の温度を30-35℃に保ちながら3時間攪拌する。これに食塩水(11)を加えて、酢酸エチル(600ml×2)で抽出する。抽出物を合わせ、食塩水(11)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去して、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン(183g)を無色ペースト状物として得る。

IR(ニート): 3420, 1674  $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz,  $\delta$ ): 0.059(3H, s), 0.064(3H,

s), 0.87(9H, s), 1.57-2.03(2H, m), 3.40-3.74(4H, m), 4.11-4.32(2H, m), 4.60-4.64(3H, m), 5.19-5.36(2H, m), 5.85-6.01(1H, m)

#### 【0065】製造例1-3)

塩化オキサリル(66.4ml)のジクロロメタン(1800ml)溶液をドライアイス-アセトン浴中で-60℃に冷却する。これにジメチルスルホキシド(99.0ml)を-60~-50℃で20分間かけて滴下する。滴下終了後、混合物を-60℃で1時間攪拌し、これに(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン(200g)のジクロロメタン(200ml)溶液を-60~-50℃で30分間かけて滴下する。混合物を-50~-40℃で1時間攪拌した後、トリエチルアミン(442ml)を加えて反応を停止させる。混合物を0℃に加温して、1時間攪拌する。混合物を水(11×1)、1N塩酸(1.51×5)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(11×1)および食塩水(11×2)で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去して、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ホルミルピロリジン(202.7g)を褐色油状物として得る。

IR(ニート): 1696  $\text{cm}^{-1}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.07(6H, s), 0.87(9H, s), 1.90-2.09(2H, m), 3.42-3.64(2H, m), 4.30-4.41(2H, m), 4.59-4.64(2H, m), 5.17-5.37(2H, m), 5.81-5.97(1H, m), 9.50(0.5H, d, J=3.3Hz, 配座異性体), 9.58(0.5H, d, J=2.6Hz, 配座異性体)

#### 【0066】製造例1-4)

N, N-ジイソプロピルアミン(15.4ml)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に1.65Mブチリチウム(67ml)を窒素雰囲気下-40~-10℃で加える。混合物を20分間攪拌後、これにアセトアルデヒド-tert-ブチルイミン(5.45g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を-60℃で加える。混合物を同温で30分間攪拌後、これにジエチルクロロホスフェート(7.9ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液を加える。この混合物を-10℃に加温して、20分間攪拌後、-60℃に冷却する。これに(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-2-ホルミル-4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン(15.7g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液を加える。混合物を室温に加温し、半日攪拌後、酢酸エチル(500ml)と食塩水(250ml)の混合物に注ぐ。混合物を10%塩酸でpH4.0に調整する。有機層を分離し、食塩水(250ml)で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去する。残留物のエタノール(100ml)-テトラヒドロフラン(100ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(4.0

g) を0℃で加える。混合物を酢酸エチル (500 ml) と食塩水 (250 ml) の混合物に注ぎ、10%塩酸でpH7.0に調整する。有機層を分離し、酢酸エチル (200 ml) で2回抽出する。有機層を合わせ、食塩水 (200 ml) で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 4R) - 1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E) - 3-ヒドロキシ-1-プロペニル] - 4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン (5.67 g) を微黄色油状物として得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.06 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.66 (1H, br s), 1.80 (1H, m), 1.9-2.2 (1H, m), 3.3-3.6 (2H, m), 4.16 (2H, m), 4.3-4.7 (4H, m), 5.20 (1H, m), 5.29 (1H, m), 5.5-6.1 (3H, m)

#### 【0067】製造例1-5)

(2S, 4R) - 1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E) - 3-ヒドロキシ-1-プロペニル] - 4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン (9.59 g) のアセトニトリル (100 ml) 溶液に濃塩酸 (5 ml) を0℃で加える。混合物を30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) で3回抽出する。有機層を合わせ、食塩水 (50 ml) で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去して、(2S, 4R) - 1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E) - 3-ヒドロキシ-1-プロペニル] - 4-ヒドロキシピロリジン (7.04 g) を微黄色油状物として得る。

IR (ニート): 3700, 2925, 1670, 1405 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.0-2.3 (4H, m), 3.63 (2H, m), 4.12 (2H, 歪んだ d, J=5.1Hz), 4.4-4.7 (4H, m), 5.1-5.5 (2H, m), 5.5-6.1 (3H, m)

#### 【0068】製造例1-6)

(2S, 4R) - 1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E) - 3-ヒドロキシ-1-プロペニル] - 4-ヒドロキシピロリジン (7.04 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液にtert-ブチルジメチルクロロシラン (5.0 g) とイミダゾール (2.5 g) を加える。混合物を2時間攪拌後、酢酸エチル (100 ml) で2回抽出し、有機層を合わせ、食塩水 (50 ml) で2回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 4R) - 1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E) - 3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-プロペニル] - 4-ヒドロキシピロリジン (4.53 g) を微黄色油状物として得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.59 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.79 (1H, br s), 1.8-2.0 (1H, m), 2.0-2.2 (1H, m), 3.57 (2H, m), 4.16 (2H, 歪んだ d, J=2.9Hz), 4.3-4.7 (4H, m), 5.

1-5.4 (2H, m), 5.5-5.7 (2H, m), 5.89 (1H, m)

#### 【0069】製造例1-7)

(2S, 4R) - 1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E) - 3-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-プロペニル] - 4-ヒドロキシピロリジン (4.53 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (5.25 g) とジエチルアソジカルボキシレート (3.1 ml) を0℃で加える。混合物を30分間攪拌後、これにチオ安息香酸 (2.8 ml) を0℃で加える。混合物を0℃で30分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml) に注ぐ。混合物を酢酸エチル (100 ml) で2回抽出し、有機層を合わせ、食塩水 (50 ml) で2回洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 4S) - 1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E) - 3-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-プロペニル] - 4-ベンゾイルチオピロリジン (5.92 g) を微黄色油状物として得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.07 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.90 (1H, m), 2.70 (1H, m), 3.41 (1H, m), 4.1-4.4 (4H, m), 4.5 (1H, m), 4.5-4.7 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.6-6.2 (3H, m), 7.3-7.8 (3H, m), 8.10 (2H, m)

#### 【0070】製造例2

塩化オキサリル (2.53 ml) とジクロロメタン (90 ml) との溶液にジメチルスルホキシド (4.31 ml) を攪拌しながら-40℃~-50℃で滴下し、この混合物を同温で5分間攪拌する。これに(2S, 4R) - 1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン (8.70 g) のジクロロメタン (45 ml) 溶液を-40℃~-50℃で滴下する。この混合物を10分間攪拌した後、これにトリエチルアミン (19.2 ml) を滴下して、0~10℃で30分間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を1N塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、(2S, 4R) - 1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-ホルミルピロリジンを残留物として得る。他方、3-ビコリルトリフェニルホスホニウムクロリド (11.8 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) - ジメチルスルホキシド (60 ml) 溶液にカリウムtert-ブトキシド (3.40 g) を攪拌しながら0~5℃で少量づつ加え、同温で30分間攪拌する。反応混合物を上記残留物のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に0℃で滴下し、同温で2時間攪拌する。この反応混合物に酢酸エチルを加え、混合物を1N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲ

ル (250 g) クロマトグラフィーにかけ、*n*-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (2:1, v/v) で溶出する。最初の画分を集め、溶媒を減圧留去して、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジン (4.60 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.06 (6H, s), 0.80 (9H, s), 1.65-1.90 (1H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 3.34-3.56 (2H, m), 4.30-4.39 (1H, m), 4.40-4.56 (2H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 4.95-5.55 (2H, m), 5.64 (1H, dd, J=9.4Hz, J=11.6Hz), 5.70-6.00 (1H, m), 6.25-6.43 (1H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.40-7.80 (1H, m), 8.40-8.50 (2H, m)

次の画分を集め、溶媒を減圧留去して、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-[(E)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジン (3.73 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.06 (6H, s), 0.82 (9H, s), 1.76-1.90 (1H, m), 1.96-2.10 (1H, m), 3.35-3.50 (2H, m), 4.25-4.60 (4H, m), 4.90-5.25 (2H, m), 5.60-5.92 (1H, m), 6.08 (1H, br d), 6.25-6.50 (1H, m), 7.08-7.20 (1H, m), 7.79 (1H, br d, J=7.9Hz), 8.36 (1H, br d, J=3.97Hz), 8.49 (1H, br s)

#### 【0071】製造例3-1)

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジン (4.59 g) のメタノール (45 ml) 溶液に濃塩酸 (3.18 ml) を攪拌下に室温で加え、この混合物を同温で一晩静置する。反応混合物に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (7.4 ml) を氷冷攪拌下に加え、生じる不溶物を濾去する。濾液を減圧下蒸発操作に付して、残留物を得る。これをシリカゲル (150 g) クロマトグラフィーにかけ、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (9:1, v/v) で溶出する。目的化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧留去して、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジン (4.16 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.80-2.00 (1H, m), 2.10-2.50 (2H, m), 3.48-3.73 (2H, m), 4.38-4.60 (3H, m), 4.89 (1H, d, J=16.4Hz, J=8.5Hz), 5.00-5.40 (2H, m), 5.69 (1H, d, J=9.43Hz, J=11.6Hz), 6.38-6.55 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.55-7.90 (1H, m), 8.38-8.60 (2H, m)

#### 【0072】製造例3-2)

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジン (4.15 g) の酢酸エチル (42 ml) -トリエチルアミン (2.95 ml) 溶液に塩化メタンスルホニル (1.52 ml) を氷冷攪拌下に滴下

し、混合物を同温で1時間攪拌する。この反応混合物に酢酸エチル (100 ml) と水 (50 ml) を加える。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られた残留物をシリカゲル (150 g) クロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンとアセトンの混合溶媒 (9:1, v/v) で溶出する。目的化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧留去して、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-メチルスルホニルオキシ-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジン (3.72 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.98-2.10 (1H, m), 2.40-2.65 (1H, m), 3.04 (3H, s), 3.69 (1H, dd, J=3.53Hz, J=13.3Hz), 3.90-4.10 (1H, m), 4.40-4.65 (2H, m), 4.89 (1H, dd, J=8.78Hz, J=16.5Hz), 5.05-5.40 (3H, m), 5.66 (1H, dd, J=9.40Hz, J=11.5Hz), 5.71-6.10 (1H, m), 6.53 (1H, br d, J=11.4Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.50-7.90 (1H, m), 8.45-8.65 (2H, m)

#### 20 【0073】製造例3-3)

水素化ナトリウム (0.55 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液にチオ酢酸 (1.05 ml) を氷冷攪拌下に滴下する。混合物を同温で30分間攪拌する。この混合物に(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-メチルスルホニルオキシ-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジン (3.71 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (37 ml) 溶液を攪拌しながら同温で加える。混合物を80~90℃で2時間攪拌する。この反応混合物を氷水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチル (100 ml) で2回抽出する。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残留物をシリカゲル (120 mg) クロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンとアセトンの混合溶媒 (9:1, v/v) で溶出する。目的化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧留去して、(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジン (3.14 g) を得る。

40 NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.70-1.95 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.50-2.80 (1H, m), 3.35 (1H, dd, J=6.77Hz, J=10.8Hz), 3.80-4.10 (2H, m), 4.35-4.65 (2H, m), 4.65-4.83 (1H, m), 5.00-5.25 (2H, m), 5.78 (1H, dd, J=9.25Hz, J=11.6Hz), 5.60-6.00 (1H, m), 6.47 (1H, br d, J=11.0Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.40-7.80 (1H, m), 8.40-8.60 (2H, m)

#### 【0074】製造例4-1)

製造例3-1)と実質的に同様にして(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-[(E)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジンを得る。

53

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.90-2.05 (1H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 3.58-3.80 (2H, m), 4.45-4.80 (4H, m), 5.05-5.40 (2H, m), 5.75-6.05 (1H, m), 6.10-6.30 (1H, br dd), 6.35-6.60 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=7.87 Hz), 8.43 (1H, d, J=3.99Hz), 8.56 (1H, d, J=1.84Hz)

【0075】製造例4-2)

製造例3-2)と実質的に同様にして(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-メチルスルホニルオキシ-2-[ (E)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル] ピロリジンを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.00-2.21 (1H, m), 2.52-2.68 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.72 (1H, dd, J=4.18Hz, J=12.9Hz), 3.90-4.10 (1H, m), 4.50-4.80 (3H, m), 5.10-5.35 (3H, m), 5.75-6.00 (1H, m), 6.19 (1H, dd, J=8.2Hz, J=17.1Hz), 6.50 (1H, br d, J=17.1Hz), 7.23-7.30 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.90Hz), 8.49 (1H, d), 8.59 (1H, s)

【0076】製造例4-3)

製造例3-3)と実質的に同様にして(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-[ (E)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル] ピロリジンを得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.80-1.95 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.60-2.81 (1H, m), 3.34-3.43 (1H, m), 3.94-4.17 (2H, m), 4.50-4.70 (3H, m), 5.10-5.38 (2H, m), 5.75-6.05 (1H, m), 6.24 (1H, dd, J=6.76Hz, J=15.9Hz), 6.47 (1H, br d, J=15.9Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.60-7.71 (1H, m), 8.40-8.60 (2H, m)

【0077】製造例5

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E)-3-ヒドロキシ-1-プロベニル]-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン(5.53g)のジメチルホルムアミド(55ml)溶液に油中6%水素化ナトリウム(0.75g)を加える。次いでこれにヨウ化メチル(2.4ml)を室温で加える。混合物を数時間攪拌後、酢酸エチルと食塩水の混合物に注ぎ、pH7に調整する。有機層を分離し、食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去して、メチルエーテル(15.08g)を得る。このメチルエーテル(15.08g)のアセトニトリル(100ml)溶液に濃塩酸(7ml)を0℃で加える。混合物を30分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)に注ぎ、酢酸エチル(100ml×3)で抽出する。有機層を合わせ、食塩水(50ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E)-3-メトキシ-1-プロベニル]-4-ヒドロキシピロリジン(1.35g)を得る。この化合物(1.35g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液にトリフェニルホスフィン(2.2g)とジエ

54

チルアゾジガルボキシレート(1.3ml)を0℃で加える。混合物を1時間攪拌後、チオ安息香酸(1.2ml)を0℃で加える。混合物を0℃で30分間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15ml)に注ぐ。混合物を酢酸エチル(50ml×2)で抽出し、有機層を合わせて食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E)-3-メトキシ-1-プロベニル]-4-ベンゾイルチオピロリジン(1.16g)を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.93 (1H, m), 2.68 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.94 (2H, d, J=3.7Hz), 4.0-4.3 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.59 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.74 (2H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 7.3-7.7 (3H, m), 7.8-8.1 (2H, m)

【0078】製造例6-1)

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-ホルミルピロリジン(75.5g)のトルエン(800ml)溶液に(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒド(107g)を加え、混合物を1.5時間還流する。これを室温まで冷却した後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-(3-オキソ-1-プロベニル)ピロリジン(59.7g)を褐色油状物として得る。  
IR (ニート) : 2930, 2850, 1682, 1400, 1114, 834, 770 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.07 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.8-2.2 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.5-4.8 (3H, m), 5.2-5.3 (2H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 6.1-6.2 (1H, m), 6.6-6.9 (1H, m), 9.56 (1H, d, J=7.7Hz)

【0079】製造例6-2)

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-(3-オキソ-1-プロベニル)ピロリジン(59.8g)のエタノール(300ml)-テトラヒドロフラン(300ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(6.66g)を攪拌しながら水浴中で加える。混合物を1時間攪拌後、これに飽和塩化ナトリウム水溶液(600ml)を加え、混合物を酢酸エチル(300ml×3)で抽出する。抽出物を合わせ、水(500ml×5)、食塩水(500ml×2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去して、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-(3-ヒドロキシプロベン-1-イル)ピロリジン(59.4g)を淡褐色油状物として得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.93 (1H, m), 2.68 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.94 (2H, d, J=3.7Hz)

z), 4.0-4.3 (2H, m), 4.50 (1H, m), 4.59 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.74 (2H, m), 5.7-6.1 (1H, m), 7.3-7.7 (3H, m), 7.8-8.1 (2H, m)

【0080】製造例7

2-オキソピペラジン (4.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド懸濁液 (30 ml) に室温下炭酸水素ナトリウム (3.4 g) を加え攪拌する。反応混合物を氷冷しヨードメタン (2.8 ml) を加え室温に昇温し半日攪拌した。溶媒を減圧下除去し残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (展開溶媒: クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水=4:1:0.1)、1-メチル-3-オキソピペラジン (2.0 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.36 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 6.1 (br s, 1H)

【0081】製造例8

N, N-ジメチルアミノ酢酸メチル (12.3 ml) のメタノール溶液に室温下エタノールアミン (6.0 ml) を加え、2.5時間加熱還流する。溶媒を減圧下除去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して (展開溶媒: クロロホルム-メタノール=4:1)、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(N, N-ジメチルアミノ)アセトアミド (6.12 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.30 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.69-3.8 (m, 2H), 7.58 (br s, 1H)

【0082】製造例9-1)

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-2-((E)-3-ヒドロキシ-1-プロベニル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン (13.1 g) のジクロロメタン溶液に-50℃でクロロリン酸ジフェニル (22 ml) および4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン (14.0 g) を加え1時間攪拌する。酢酸エチル-飽和食塩水に反応混合物を注ぎ、有機層を分離し、0.1N塩酸および飽和食塩水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を減圧下除去する。残査をアセトン (150 ml) に溶解し、これをヨウ化ナトリウム (11.5 g) のアセトン懸濁液に加え、50℃で30分間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル-飽和食塩水に注ぎ有機層を分離し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を減圧下除去して (2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-2-((E)-3-ヨード-1-プロベニル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン (27.0 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.06 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.2-4.5 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 5.1-5.4 (m, 2H), 5.5-6.1 (m, 3H)

【0083】製造例9-2)

水素化ナトリウム (60% w/w) (0.43 g) の

N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 懸濁液に0℃で1-エチル-2, 3-ジオキソピペラジン (1.42 g) を加え30分攪拌する。反応混合液に (2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-2-((E)-3-ヨード-1-プロベニル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン (6.77 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (4 ml) を0℃で加え攪拌する。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ1N-塩酸でpH7に調整したのち、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下除去し (2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-2-((E)-3-(4-エチル-2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル)-1-プロベニル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン (4.5 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.06 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.7-2.0 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 1H), 3.3-3.8 (m, 6H), 3.9-4.2 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 5.1-5.7 (m, 4H), 5.7-6.1 (m, 1H)

IR (ニート): 1650 cm<sup>-1</sup>

【0084】製造例9-3)

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-2-((E)-3-(4-エチル-2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル)-1-プロベニル)-4-tert-ブチルジメチルシロキシピロリジン (4.5 g) のアセトニトリル溶液 (45 ml) に0℃で12N塩酸 (2.5 ml) を滴下し、30分攪拌する。反応混合物にトリエチルアミン (3.1 l) を加え、析出した沈殿物を濾別した後溶媒を減圧下除去し、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-2-((E)-3-(4-エチル-2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル)-1-プロベニル)-4-ヒドロキシピロリジン (1.47 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.9-2.1 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 6H), 3.98 (dd, J=5.5, 14.1Hz, 1H), 4.17 (dd, J=5.0, 14.1Hz, 1H), 4.3-4.7 (m, 4H), 5.1-5.4 (m, 2H), 5.4-5.8 (m, 2H), 5.8-6.1 (m, 1H)

【0085】製造例9-4)

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-2-((E)-3-(4-エチル-2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル)-1-プロベニル)-4-ヒドロキシピロリジン (1.47 g) のテトラヒドロフラン溶液 (15 ml) に0℃でトリフェニルホスフィン (1.6 g) およびジエチル=アゾカルボキシレート (1.0 ml) を滴下する。0℃で1時間攪拌したのちチオ安息香酸 (0.9 ml) を滴下し0℃で30分攪拌する。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄のち硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下除去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、

57

(2S, 4S) - 1-アリルオキシカルボニル-2-  
[(E)-3-(4-エチル-2, 3-ジオキソピペラ  
ジン-1-イル)-1-プロベニル]-4-ベンゾイル  
チオピロリジン (1.3 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.89 (m, 1H),  
2.5-2.9 (m, 1H), 3.2-3.7 (m, 7H), 3.7-4.3 (m, 4H),  
4.47 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.4Hz, 2H), 5.1-5.4 (m, 2H),  
5.4-6.1 (m, 3H), 7.3-7.7 (m, 3H), 8.14 (m, 2H)

## 【0086】製造例10-1)

(2S, 4R) - 1-アリルオキシカルボニル-2-  
[(E)-3-ヨード-1-プロベニル]-4-tert-ブ  
チルジメチルシロキシピロリジン (4.51 g) のN,  
N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 ml) に室温下ア  
ジ化ナトリウム (1 g) および塩化アンモニウム (0.  
8 g) を加え、70℃で2時間攪拌する。反応混合物を  
酢酸エチル-水 (1:1) (40 ml) に注ぎ飽和炭酸  
水素ナトリウム水溶液でpH 7.5~8.5に調整す  
る。有機層を分離し、水 (10 ml) および飽和食塩水  
(10 ml) で洗浄しトリフェニルホスフィン (2.9  
g) を加え21時間攪拌する。反応混合物を水 (50 ml)  
1) にあけ、10%塩酸でpH 0.5に調整し40分間  
攪拌する。水層を分離し、有機層を水 (50 ml) で抽  
出する。あわせた水層を酢酸エチル (50 ml) で洗浄  
し水層にテトラヒドロフラン (150 ml) を加え、氷  
冷下pHが7.5から8.5になるように30%水酸化  
ナトリウム水溶液を加えながらクロル炭酸アリル (1.  
3 ml) を滴下する。30分攪拌したのち反応混合物を  
酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄する。  
硫酸マグネシウムで乾燥したのち溶媒を減圧下除去して  
(2S, 4R) - 1-アリルオキシカルボニル-2-  
[(E)-3-(アリルオキシカルボニルアミノ)-1-  
プロベニル]-4-ヒドロキシピロリジン (1.4  
g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.6-2.4 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.79  
(m, 2H), 4.3-4.7 (m, 2H), 4.57 (m, 4H), 5.0-5.4 (m, 4  
H), 5.58 (m, 2H), 5.7-6.1 (m, 2H)

## 【0087】製造例10-2)

製造例9-4)と実質的に同様にして、(2S, 4R)  
- 1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-3-  
(アリルオキシカルボニルアミノ)-1-プロベニル]-  
4-ヒドロキシピロリジン (1.4 g) より (2S,  
4S) - 1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-  
3-アリルオキシカルボニルアミノ)-1-プロベニ  
ル]-4-ベンゾイルチオピロリジン (1.32 g) を  
得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.7-2.0 (m, 1H), 2.5-2.8 (m, 1H),  
3.3-3.5 (m, 1H), 3.7-4.0 (m, 2H), 4.0-4.3 (m, 2H), 4.  
3-4.8 (m, 5H), 5.0-5.4 (m, 4H), 5.67 (m, 1H), 5.7-6.1  
(m, 2H), 7.3-7.7 (m, 3H), 7.8-8.0 (m, 2H)

## 【0088】実施例1

58

(4R) - 2-ジアゾ-4-[(2R, 3S) - 3-  
[(1R) - 1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼ  
チジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸アリル  
(4.4 g) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に窒素気流  
中でオクタン酸ロジウム (II) (78 mg) を加え  
る。混合物を30分間還流し、次いで溶媒を減圧下に除  
去する。残留物をアセトニトリル (60 ml) に溶解  
し、0℃に冷却する。窒素雰囲気下、同温でこれにジフ  
ェニルクロロホスフェート (3.4 ml)、N, N-ジ  
イソプロピル-N-エチルアミン (3.1 ml) および  
4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (12.2 mg)  
を加えて中間体のリン酸塩を得る。(2S, 4S)  
- 1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-3-tert-  
ブチルジメチルシロキシ-1-プロベニル]-4-  
ベンゾイルチオピロリジン (5.9 g) のメタノール  
(60 ml) 溶液に4.8Nナトリウムメトキシド-  
メタノール (2.6 ml) を0℃で加える。混合物を3  
0分間攪拌後、酢酸エチル (200 ml) と水 (100  
ml) の混合物に注ぎ、10%塩酸でpH 4.0に調整  
する。有機層を分離し、食塩水 (50 ml) に注ぐ。混  
合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 7.0に調  
整し、有機層を分離して食塩水 (50 ml) で洗浄後、  
硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過した後、溶液にN,  
N-ジメチルホルムアミドを加え、溶媒を減圧下に除去  
して、中間体チオールを得る。これをアセトニトリル  
(20 ml) に溶解し、この溶液を前記リン酸塩のアセ  
トニトリル溶液に0℃で加え、同温でこの混合物にN,  
N-ジイソプロピル-N-エチルアミン (3.1 ml)  
を加える。混合物を0~5℃で半日攪拌した後、酢酸エ  
チル (300 ml) と食塩水 (150 ml) の混合物に  
注ぎ、飽和塩化アンモニウム水溶液でpH 6.0に調整  
する。有機層を分離し、食塩水 (100 ml) で洗浄し  
て硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去  
し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精  
製して、(4R, 5S, 6S) - 3-[(2S, 4S)  
- 1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-3-tert-  
ブチルジメチルシロキシ-1-プロベニル]-ピ  
ロリジン-4-イルチオ]-6-[(R) - 1-ヒドロ  
キシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシ  
クロ [3, 2, 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸  
アリル (1.64 g) を微黄色油状物として得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.26 (3  
H, d, J=7.2Hz), 1.35 (3H, d, J=6.2Hz), 1.77 (1H, m), 2.0  
-2.4 (2H, m), 2.4-2.7 (1H, m), 3.1-3.4 (3H, m), 3.57  
(1H, m), 4.0-4.3 (5H, m), 4.49 (1H, m), 4.68 (2H, d, J=  
12.0Hz), 4.68 (1H, m), 4.84 (1H, m), 5.1-5.3 (2H, m),  
5.31 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.5-5.8 (2H, m), 5.8-6.1  
(2H, m)

## 【0089】実施例2

(4R, 5S, 6S) - 3-[(2S, 4S) - 1-ア



59

リルオキシカルボニル-2-[(E)-3-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-プロベニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル(1.65g)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に酢酸(0.54ml)を室温で加える。この混合物をしばらく攪拌した後、これにテトラヒドロフラン(5.0ml)中70%テトラブチルアンモニウムフルオリド(3.0g)溶液を加える。この混合物を4時間攪拌後、酢酸エチル(100ml)と水(50ml)の混合物に注ぐ。有機層を分離し、酢酸エチル(100ml)で抽出する。有機層を合わせ、水(50ml)、飽和硫酸水素ナトリウム水溶液(50ml)および食塩水(50ml×2)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-3-ヒドロキシ-1-プロベニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル(0.77g)を微黄色油状物として得る。

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1765, 1695 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.27 (3H, d, J=7.2Hz), 1.36 (3H, d, J=6.2Hz), 1.6-2.0 (3H, m), 2.59 (1H, dt, J=6.4Hz, 13.3Hz), 3.2-3.5 (3H, m), 3.64 (1H, m), 4.0-4.4 (5H, m), 4.4-4.9 (5H, m), 5.1-5.6 (4H, m), 5.6-6.1 (4H, m)

#### 【0090】実施例3

(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-3-ヒドロキシ-1-プロベニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル(0.75g)のテトラヒドロフラン(9ml)-エタノール(3ml)溶液にトリフェニルホスフィン(58.8mg)を室温で加える。この混合物に酢酸(0.48ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(48.5mg)および水素化トリブチルスズ(1.5ml)を攪拌下に加える。1時間後、この混合物に酢酸エチル(50ml)を注ぎ、析出物を濾取する。この析出物を水(100ml)に溶解し、酢酸エチル(50ml)で2回洗浄する。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH6に調整して減圧濃縮する。非イオン性吸着樹脂(ダイヤイオンHP-20:商標、三菱化成工業株式会社)を用いるクロマトグラフィーで精製し、次いで水とアセトニトリルの混合物から再結晶して、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-2-[(E)-3-

60

-ヒドロキシ-1-プロベニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸(0.39g)を白色結晶として得る。

IR (ヌジヨール): 3025, 1740, 1600, 1445, 1375 cm<sup>-1</sup>

NMR (D<sub>2</sub>O, δ): 1.23 (3H, d, J=7.2Hz), 1.30 (3H, d, J=6.3Hz), 1.86 (1H, ddd, J=7.5Hz, 9.7Hz, 14.0Hz), 2.79 (1H, dt, J=7.7Hz, 14.0Hz), 3.2-3.6 (3H, m), 3.74 (1H, dd, J=7.3Hz, 12.4Hz), 3.9-4.4 (6H, m), 5.82 (1H, dd, J=7.9Hz, 15.5Hz), 6.13 (1H, dt, J=15.5Hz, 4.8Hz)

#### 【0091】実施例4

(4R)-2-ジアゾ-4-[(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸アリル(2.0g)の酢酸エチル(20ml)溶液にオクタン酸ロジウム(II)を窒素気流中、還流下に加える。混合物を30分間還流し、減圧下蒸発操作に付して残留物を得る。これをアセトニトリル(20ml)に溶解し、窒素雰囲気下0~5℃に冷却する。この溶液にジフェニルホスホロクロリド(1.48ml)、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(1.30ml)を順次加え、混合物を同じ条件で3時間攪拌する。他方、(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジン(3.12g)のメタノール(15ml)-テトラヒドロフラン(15ml)溶液にメタノール中28%ナトリウムメトキシド溶液(1.82ml)を氷冷下で滴下し、この混合物を同温で15分間攪拌する。反応混合物に酢酸(0.65ml)を加え、この混合物を減圧下に蒸発操作に付す。得られた残留物を酢酸エチル(60ml)と水(50ml)の混合物に溶解する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に蒸発操作に付して残留物を得る。これをN, N-ジメチルアセトアミド(20ml)とアセトニトリル(10ml)の混合物に溶解する。この溶液とN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(1.89ml)を上記の溶液に氷冷攪拌下に加える。この混合物を同温で2時間攪拌する。この反応混合物に酢酸エチル(100ml)と水(50ml)を攪拌下に加える。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた残留物をシリカゲル(150g)クロマトグラフィーにかけ、クロロホルムとメタノールの混合溶媒(19:1, v/v)で溶出する。目的化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧留去して、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル)ビニル]ピロリジン-4-

61

イル] チオ-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (2. 31 g) を得る。

IR (ニート) : 1765, 1700 (sh), 1690, 1625, 1540, 1405, 1320  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.26 (3H, d,  $J=7.23\text{Hz}$ ), 1.35 (3H, d,  $J=6.25\text{Hz}$ ), 1.70-1.95 (1H, m), 2.50-2.85 (1H, m), 3.20-3.75 (3H, m), 3.90-4.15 (1H, m), 4.18-4.90 (7H, m), 5.00-6.10 (7H, m), 6.49 (1H, br d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 7.20-7.33 (1H, m), 7.45-7.90 (1H, m), 8.45-8.65 (2H, m)

#### 【0092】実施例5

実施例4と実質的に同様にして (4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリルを得る。

IR (ニート) : 1760, 1690, 1625, 1540, 1400, 1330  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.38 (3H, d,  $J=7.23\text{Hz}$ ), 1.36 (3H, d,  $J=6.25\text{Hz}$ ), 1.82-1.97 (1H, m), 2.50-2.80 (1H, m), 3.20-3.80 (4H, m), 3.90-6.10 (14H, m), 6.27 (1H, dd,  $J=7.17\text{Hz}$ ,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, br d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.20-7.40 (1H, m), 7.65-7.78 (1H, m), 8.47 (1H, d,  $J=3.48\text{Hz}$ ), 8.57 (1H, s)

#### 【0093】実施例6-1)

(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (1. 36 g) のテトラヒドロフラン (45 ml) -エタノール (15 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (66 mg)、酢酸 (0. 58 ml)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (87 mg)、水素化トリブチルスズ (2. 71 ml) を順次攪拌しながら室温で加える。混合物を同温で30分間攪拌する。この反応混合物に水 (60 ml) を加え、水層を分離する。有機層を水 (60 ml) で2回抽出する。水層と抽出物を集め、酢酸エチル (60 ml) で洗浄し、重炭酸ナトリウム水溶液でpH 6. 2に調整する。この溶液の有機溶媒を留去する。得られた水溶液 (10 ml) を非イオン性吸着樹脂 (ダイヤイオンHP20; 商標、三菱化成工業株式会社) (40 ml) を用いるクロマトグラフィーにかけ、水 (80 ml)、5%アセトン水 (80 ml)、10%アセトン水 (160 ml) で順次溶出する。目的化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧留去し、凍結乾燥して、

62

(4R, 5S, 6S)-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[ (2S, 4S)-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 (0. 70 g) を得る。

IR (ヌジヨール) : 1740, 1580  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1.21 (3H, d,  $J=7.16\text{Hz}$ ), 1.30 (3H, d,  $J=6.35\text{Hz}$ ), 1.86-2.01 (1H, m), 2.78-2.94 (1H, m), 3.28-3.50 (3H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=6.83\text{Hz}$ ,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 3.90-4.30 (3H, m), 4.60 (1H, m), 6.06 (1H, dd,  $J=10.1\text{Hz}$ ,  $J=11.3\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=11.4\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=4.97\text{Hz}$ ,  $J=7.90\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=7.95\text{Hz}$ ), 8.40-8.52 (2H, m)

FAB Mass : 416.1 ( $\text{M}^+ + 1$ )

#### 【0094】実施例7-1)

(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (2. 30 g) のアセトン (20 ml) 溶液にヨウ化メチル (2. 65 ml) を攪拌下に加え、この混合物を室温で一夜静置する。反応混合物を減圧下に蒸発操作に付し、次いで2時間減圧乾燥して、(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-(1-メチル-3-ピリジニオ) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (2. 64 g) を得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.26 (3H, d,  $J=7.19\text{Hz}$ ), 1.32 (3H, d,  $J=6.25\text{Hz}$ ), 1.50-1.85 (1H, m), 2.65-2.90 (1H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 3.50-3.70 (1H, m), 3.80-4.30 (4H, m), 4.58 (3H, s), 4.50-4.90 (5H, m), 5.05-5.50 (5H, m), 5.80-6.05 (3H, m), 6.53 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 8.00-8.10 (1H, m), 8.35 (1H, d,  $J=8.17\text{Hz}$ ), 8.93 (1H, d,  $J=5.86\text{Hz}$ ), 9.56 (1H, s)

#### 【0095】実施例7-2)

(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-(1-メチル-3-ピリジニオ) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (2. 63 g)、トリフェニルホスフィン (101 mg)、酢酸 (0. 88 ml) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (134 mg) のテトラヒドロフラン (26 ml) -エタノール (26 ml)

63

1) 溶液に水素化トリブチルスズ (4.15 ml) を室温で攪拌しながら滴下する。この混合物を同温で30分間攪拌する。生成する析出物を濾取し、テトラヒドロフラン (40 ml) で洗浄し、減圧乾燥した後、水 (60 ml) に溶解する。この溶液を非イオン性吸着樹脂 (ダイヤイオンHP-20; 商標、三菱化成工業株式会社) (100 ml) を用いるクロマトグラフィーにかけ、水 (300 ml)、5%アセトン水 (500 ml) で順次溶出する。目的化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧除去する。得られた残留物 (40 ml) をイオン交換樹脂 (アンバーリストA-26, Cl<sup>-</sup>型; 商標、ローム&ハース・カンパニー) (20 ml) に通し、水 (100 ml) で溶出する。溶出液を凍結乾燥して、(4R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 3 - [(2S, 4S) - 2 - {(Z) - 2 - (1 - メチル - 3 - ビリジニオ) ビニル} ピロリジン - 4 - イル] チオ - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸塩化物 (653 mg) を得る。

IR (ヌジヨール): 1730, 1580-1560, 1250 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.22 (3H, d, J=7.15Hz), 1.29 (3H, d, J=6.36Hz), 1.90-2.05 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.29-3.60 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J=6.91Hz, J=12.4Hz), 4.00-4.35 (3H, m), 4.43 (3H, s), 4.43-4.65 (1H, m), 6.31 (1H, dd, J=10.3Hz, J=11.4Hz), 6.98 (1H, d, J=11.5Hz), 8.05-8.15 (1H, m), 8.63 (1H, d, J=12.3Hz), 8.75-8.90 (2H, m)

FAB Mass: 430.1 (M<sup>+</sup>)

【0096】実施例8-1)

(4R, 5S, 6S) - 3 - [(2S, 4S) - 1 - アリルオキシカルボニル - 2 - {(Z) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ビニル} ピロリジン - 4 - イル] チオ - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸アリル (1.92 g) のアセトン (10 ml) 溶液にヨードアセタミド (1.98 g) を攪拌下に加え、混合物を室温で2日間静置する。反応混合物を減圧下に蒸発操作に付して、(4R, 5S, 6S) - 3 - [(2S, 4S) - 1 - アリルオキシカルボニル - 2 - {(Z) - 2 - (1 - カルバモイルメチル - 3 - ビリジニオ) ビニル} ピロリジン - 4 - イル] チオ - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸アリル・ヨウ化物 (3.88 g) を粗製の残留物として得る。この化合物をそのまま次の工程の原料化合物として使用する。

【0097】実施例8-2)

実施例7-2) と実質的に同様にして (4R, 5S, 6S) - 3 - [(2S, 4S) - 2 - {(Z) - 2 - (1 - カルバモイルメチル - 3 - ビリジニオ) ビニル} ピロ

64

リジン - 4 - イル] チオ - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸・塩化物 (605 mg) を得る。

IR (ヌジヨール): 1740, 1690, 1580, 1290 cm<sup>-1</sup>

NMR (D<sub>2</sub>O, δ): 1.21 (3H, d, J=7.14Hz), 1.29 (3H, d, J=6.35Hz), 1.85-2.05 (1H, m), 2.78-2.95 (1H, m), 3.30-3.55 (3H, m), 3.72 (1H, dd, J=6.94Hz, J=12.4Hz), 4.00-4.35 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 5.58 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J=10.0Hz, J=11.3Hz), 7.02 (1H, d, J=11.5Hz), 8.08-8.21 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=8.18Hz), 8.65-8.95 (2H, m)

FAB Mass: 473.1 (M<sup>+</sup>)

【0098】実施例9-1)

実施例7-1) と実質的に同様にして (4R, 5S, 6S) - 3 - [(2S, 4S) - 1 - アリルオキシカルボニル - 2 - {(E) - 2 - (1 - メチル - 3 - ビリジニオ) ビニル} ピロリジン - 4 - イル] チオ - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸アリルを得る。この化合物をそのまま次の工程の原料化合物として使用する。

【0099】実施例9-2)

実施例7-2) と実質的に同様にして (4R, 5S, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 4 - メチル - 3 - [(2S, 4S) - 2 - {(E) - 2 - (1 - メチル - 3 - ビリジニオ) ビニル} ピロリジン - 4 - イル] チオ - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸・塩化物を得る。

IR (ヌジヨール): 1740-1720, 1570-1530, 1130 cm<sup>-1</sup>

NMR (D<sub>2</sub>O, δ): 1.24 (3H, d, J=7.16), 1.30 (3H, d, J=6.34Hz), 1.90-2.15 (1H, m), 2.80-3.05 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.81 (1H, dd, J=7.00Hz, J=12.4Hz), 4.00-4.30 (3H, m), 4.41 (3H, s), 6.75 (1H, dd, J=7.83Hz, J=16.0Hz), 6.98 (1H, d, J=16.0Hz), 8.03 (1H, dd, J=6.1Hz, J=8.1Hz), 8.62 (1H, d, J=8.2Hz), 8.71 (1H, d, J=6.1Hz), 8.93 (1H, s)

FAB Mass: 430.2 (M<sup>+</sup>)

【0100】実施例10-1)

実施例11-1) と実質的に同様にして (4R, 5S, 6S) - 3 - [(2S, 4S) - 1 - アリルオキシカルボニル - 2 - {(E) - 2 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - イル) ビニル} ピロリジン - 4 - イル] チオ - 6 - [(1R) - 1 - アリルオキシカルボニルオキシエチル] - 4 - メチル - 7 - オキソ - 1 - アザビシクロ [3.2.0] ヘプト - 2 - エン - 2 - カルボン酸アリルを得る。

IR (ニート): 1760-1740, 1680, 1400, 1320 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.27 (3H, d, J=7.18Hz), 1.48 (3H, d,

J=6.29Hz), 1.80-2.00(1H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.66 (3H, s), 4.45-4.90 (7H, m), 5.10-5.55 (6H, m), 5.80-6.05 (3H, m), 6.30-6.75 (2H, m), 6.84 (1H, s), 7.04 (1H, s)

【0101】実施例10-2)

実施例7-1)と実質的に同様にして(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{(E)-2-(1, 3-ジメチル-2-イミダゾリオ)ビニル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物を得る。この化合物をそのまま次の工程の原料化合物として使用する。

【0102】実施例10-3)

実施例7-2)と実質的に同様にして(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-2-{(E)-2-(1, 3-ジメチル-2-イミダゾリオ)ビニル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・塩化物を得る。

IR (ヌジオール): 1760-1740, 1590  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 1.24 (3H, d, J=7.19Hz), 1.30 (3H, d, J=6.35Hz), 1.90-2.10(1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.05-4.35 (2H, m), 6.82 (1H, s), 7.46 (1H, s)

FAB Mass: 433.1 ( $\text{M}^+$ )

【0103】実施例11-1)

ジメチルスルホキシド (0.48 ml) とジクロロメタン (20 ml) の溶液に塩化オキサリル (0.28 ml) を-40℃で攪拌下に滴下し、この溶液を同温で5分間攪拌する。これに(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (1.69 g) のジクロロメタン (8 ml) 溶液を-50℃~-40℃で滴下する。10分間攪拌した後、これにトリエチルアミン (2.14 ml) を滴下し、混合物を10℃で30分間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を1N塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して残留物を得る。一方、3-ピコリルトリフェニルホスホニウムクロリド (1.32 g) のテトラヒドロフラン (7 ml) -ジメチルスルホキシド (7 ml) 溶液にカリウムtert-ブトキシド (0.38 g) を-10℃で攪拌下に加え、混合物を0℃で15分間攪拌する。反応混合

物を前記残留物のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に0℃で滴下し、混合物を同温で2時間攪拌する。この反応混合物に酢酸エチル (100 ml) を加える。これを1N塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去する。得られた残留物をシリカゲル (100 g) クロマトグラフィーにかけ、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (1:2, v/v) で溶出する。目的化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧留去して、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{2-(ピリジン-3-イル)ビニル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (1.17 g) を得る。

IR (ニート): 1770, 1740, 1700, 1540, 1435, 1400, 1260  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.26 (3H, d $\times$ 2), 1.48 (3H, d), 1.70-2.00 (1H, m), 2.50-2.75 (1H, m), 5.75-6.10 (3H, m), 6.15-6.35 (1H, d $\times$ 2), 6.50 (1H, bd), 8.40-8.60 (2H, m)

【0104】実施例11-2)

(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{2-(ピリジン-3-イル)ビニル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (1.16 g) のアセトン (10 ml) 溶液にヨウ化メチル (1.16 ml) を加え、混合物を室温で1時間攪拌し、次いで同温で一晩静置する。この反応混合物を減圧下に蒸発操作に付す。得られた残留物をシリカゲル (100 g) クロマトグラフィーにかけ、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (4:1, v/v) で溶出する。目的化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧留去して、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{2-(1-メチル-3-ピリジニオ)ビニル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (0.76 g) を得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.28 (3H, t, J=7.3Hz), 1.47 (3H, t, J=6.22Hz), 1.50-2.10(2H, m), 2.65-2.85 (1H, m), 3.60-4.30 (3H, m), 4.50-4.90 (9H, m), 5.05-5.55 (7H, m), 5.80-6.10 (3H, m), 6.40-7.00 (2H, m), 7.99-8.06 (1H, d $\times$ 2, J=6.40Hz), 8.33, 8.40 (1H, d $\times$ 2, J=8.56Hz, J=7.96Hz), 8.92, 9.08 (1H), 9.38, 9.63 (1H)

【0105】実施例11-3)

(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-ア

67

リルオキシカルボニル-2-[2-(1-メチル-3-ピリジニオ)ピニル]ピロリジン-4-イル]チオ-6-[ (1R)-1-アリルオキシカルボニルオキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物(0.76g)、トリフェニルホスフィン(26mg)、酢酸(0.34ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(34.4mg)のテトラヒドロフラン(8ml)-エタノール(8ml)溶液に水素化トリブチルスズ(1.60ml)を室温で攪拌下に滴下する。混合物を同温で30分間攪拌する。生成する析出物を濾取し、テトラヒドロフラン(10ml)で洗浄した後、ジクロロメタン(20ml)と水(50ml)の混合物に溶解する。水層を分離し、ジクロロメタン(20ml)で洗浄した後、減圧下に蒸発操作に付して有機溶媒を除去する。得られた水溶液(10ml)を非イオン性吸着樹脂(ダイヤイオンHP-20;商標、三菱化成工業株式会社)(30ml)を用いるクロマトグラフィーにかけ、水(120ml)および5%アセトン水(150ml)で順次溶出する。目的化合物を含む画分を集め、溶媒を減圧留去する。得られた残留物(20ml)をイオン交換樹脂(アンバーリストA-26、C1<sup>+</sup>型;商標、ローム&ハース・カンパニー)(5ml)を通し、水(50ml)で溶出する。溶出液を凍結乾燥して、(4R, 5S, 6S)-3-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[ (2S, 4S)-2-[2-(1-メチル-3-ピリジニオ)ピニル]ピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・塩化物(0.17g)を得る。

IR (ヌジヨール): 1740, 1580, 1300-1260, 1150 cm<sup>-1</sup>  
NMR (D<sub>2</sub>O, δ): 1.20-1.32 (6H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 2.75-3.00 (1H, m), 3.20-4.65 (1H, m), 6.31, 6.75 (1H), 6.94, 7.10 (1H), 7.90-8.13 (1H, m), 8.40-8.93 (3H, m)

FAB Mass: 430.2 (M<sup>+</sup>)

#### [0106] 実施例12

(4R)-2-ジアゾ-4-[ (2R, 3S)-3-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-2-イル]-3-オキソペンタン酸アリル(856mg)の酢酸エチル(10ml)溶液にオクタン酸ロジウム(11)を窒素気流中に加える。混合物を15分間還流し、次いで溶媒を減圧下に除去する。残留物をアセトニトリル(10ml)に溶解し、0℃に冷却する。窒素雰囲気下で同温でこの混合物にクロロリン酸ジフェニル(0.64ml)、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.6ml)および4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン(16mg)を加えて、中間体のリン酸塩を得る。(2S, 4S)-1-アリルオキ

68

シカルボニル-2-[ (E)-3-メトキシ-1-プロベニル]-4-ベンゾイルチオピロリジン(1.16g)のメタノール(10ml)溶液に4.8Nナトリウムメトキシド-メタノール(0.5ml)を0℃で加える。混合物を3時間攪拌後、酢酸エチル(100ml)と食塩水(100ml)の混合物に注ぎ、pH4.0に調整する。有機層を分離し、食塩水(50ml)に注ぐ。混合物をpH7.0に調整し、有機層を分離して食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過した後、この溶液にN, N-ジメチルホルムアミド(10ml)を加え、混合物を減圧濃縮して、中間体チオールを得る。これをアセトニトリル(20ml)に溶解して、前記リン酸塩のアセトニトリル(10ml)溶液に0℃で加え、この混合物にN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(0.6ml)を同温で加える。混合物を0-5℃で半日攪拌した後、酢酸エチル(150ml)と食塩水(100ml)の混合物に注ぎ、pH6.0に調整する。有機層を分離し、食塩水(50ml)で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E)-3-メトキシ-1-プロベニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[ (R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル(1.0g)を微黄色油状物として得る。

IR (ニート): 3450, 2850, 1770, 1680 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.26 (3H, d, J=7.2Hz), 1.36 (3H, d, J=6.3Hz), 1.6-2.1 (2H, m), 2.4-2.8 (1H, m), 3.2-3.8 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.92 (3H, m), 4.23 (1H, m), 4.3-4.9 (6H, m), 5.1-5.6 (4H, m), 5.7 (2H, m), 5.7-6.1 (2H, m)

#### [0107] 実施例13

(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E)-3-ヨード-1-プロベニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[ (R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル(3.1g)のジクロロメタン(30ml)溶液にピロリジン(0.83ml)を窒素気流中に加える。混合物を1時間攪拌し、次いで酢酸エチル(200ml)と食塩水(100ml)の混合物に注ぐ。この混合物をpH6.5に調整し、有機層を分離する。これを水(100ml×3)および食塩水(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下に除去して、(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[ (E)-3-(ピロリジン-1-イル)-1-プロベニル]ピロリジン-4-イルチオ]-6-[ (R)

69

-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物(2.9g)を得る。

この化合物(2.9g)のテトラヒドロフラン(40ml)-エタノール(12.5ml)溶液にトリフェニルホスフィン(0.21g)を室温で加える。この混合物に酢酸(1.4ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(173mg)および水素化トリブチルスズ(5.4ml)を攪拌下に加える。混合物を30分間攪拌した後、これに酢酸エチル(200ml)を注ぎ、析出物を濾取する。この析出物を水(100ml)に溶解し、酢酸エチル(200ml×2)で洗浄する。この溶液を減圧濃縮し、非イオン性吸着樹脂(ダイヤイオンHP-20;商標、三菱化成工業株式会社)、アンバーリストA26、γ-アルミナ、ODSおよびHP-20で精製して、(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-2-{ (E)-3-(ピロリジン-1-イル)-1-プロベニル}ピロリジン-4-イルチオ]-6-[ (R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸塩 酸塩(0.17g)を得る。

IR (ヌジヨール): 3025, 1745, 1580  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ): 1.23 (3H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.30 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.57 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.06 (4H, m), 2.60 (1H, m), 3.0-4.0 (14H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 5.7-6.0 (1H, m), 6.0-6.3 (1H, m)

#### 【0108】実施例14

実施例16と実質的に同様にして(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-2-{ (E)-3-(N-カルバモイルメチル-N-エチル-N-メチルアンモニオ)-1-プロベニル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・塩化物を得る。

IR (ヌジヨール): 1740, 1680  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.23 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.30 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.9-2.1 (1H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.21 (3H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 3.3-3.8 (6H, m), 4.07 (2H, s), 4.2-4.6 (6H, m), 6.1-6.5 (2H, m)

#### 【0109】実施例15

実施例16と実質的に同様にして(4R, 5S, 6S)-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[ (2S, 4S)-2-[ (E)-3-(1-メチル-1-ピロリジニオ)-1-プロベニル]ピロリジン-4-イル]チオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・塩化物を得る。

IR (ヌジヨール): 1740  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.23 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.30 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.9-2.1 (1H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.21 (3H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 3.3-3.8 (6H, m), 4.07 (2H, s), 4.2-4.6 (6H, m), 6.1-6.5 (2H, m)

70

=6.4Hz), 1.9-2.0 (1H, m), 2.1-2.3 (4H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.3-3.6 (7H, m), 3.73 (1H, dd,  $J=6.6\text{Hz}$ ; 12.5Hz), 4.0-4.5 (4H, m), 4.05 (2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.1-6.4 (2H, m)

#### 【0110】実施例16

(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{ (E)-3-ヨード-1-プロベニル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル(441mg)のジクロロメタン(4.4ml)溶液にピリジン(0.594ml)を室温で加え、この溶液を1.5時間攪拌する。溶媒を減圧下に除去し、残留物をエーテルで粉末化して、黄色粉末(468mg)を得る。この粉末(453mg)、トリフェニルホスフィン(17mg)、酢酸(0.10ml)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23mg)のエタノール(4.5ml)-テトラヒドロフラン(4.5ml)溶液に水素化トリブチルスズ(0.43ml)を室温で滴下する。30分間攪拌した後、テトラヒドロフラン(4.5ml)を加え、析出物をデカンテーションによって得る。この析出物をテトラヒドロフラン(4.5ml×4)で洗浄し、水(9.0ml)に溶解する。溶液を酢酸エチル(9.0ml×2)で洗浄し、次いで約5.0mlに濃縮する。この溶液を非イオン性吸着樹脂(ダイヤイオンHP-20;商標、三菱化成工業株式会社)(45ml)を用いるクロマトグラフィーにかけ、水(90ml)および4%アセトン水で順次溶出する。目的化合物を含む画分を集め、10mlに濃縮する。この溶液をイオン交換樹脂(アンバーリストA-26、C1-型;商標、ローム&ハース・カンパニー)(1.4ml)を通し、水(10ml)で溶出する。溶出液を凍結乾燥して、(4R, 5S, 6S)-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-3-[ (2S, 4S)-2-{ (E)-3-(1-ピロリジニオ)-1-プロベニル}ピロリジン-4-イル]チオ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル(51mg)を白色固形物として得る。

IR (ヌジヨール): 1730  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.21 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.28 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.8-2.0 (1H, m), 2.7-3.0 (1H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=6.8\text{Hz}$ ; 12.5Hz), 4.0-4.2 (1H, m), 4.2-4.5 (3H, m), 5.32 (2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6.1-6.4 (2H, m), 8.07-8.14 (2H, m), 8.56-8.64 (1H, m), 8.84-8.86 (2H, m)

#### 【0111】実施例17

(4R, 5S, 6S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{ (E)-3-ヒドロキシ

71

-1-プロベニル) ピロリジン-4-イル] チオ-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (370mg) のジクロロメタン (1.9ml) 溶液に4-ジメチルアミノピリジン (106mg) とクロロリン酸ジフェニル (0.159ml) を-50℃で順次加え、この溶液を同温で40分間攪拌する。これに酢酸エチル (12ml) を加え、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2ml)、0.1N塩酸 (5ml)、水 (10ml) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (10ml) で順次洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-3-(ジフェノキシホスホリルオキシ)-1-プロベニル]ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (536mg) を淡褐色ペースト状物として得る。

IR (ニート) : 2940, 1764, 1692, 1592, 1400, 960  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.25 (3H, d, J=7.2Hz), 1.36 (3H, d, J=6.3Hz), 1.6-1.9 (2H, m), 2.4-2.7 (1H, m), 3.1-3.5 (3H, m), 3.5-3.8 (1H, m), 3.9-5.0 (10H, m), 5.1-5.6 (4H, m), 5.6-6.1 (4H, m), 7.2-7.4 (10H, m)

#### [0112] 実施例18

(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-3-(ジフェノキシホスホリルオキシ)-1-プロベニル]ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (431mg) のアセトン (3.0ml) 溶液にヨウ化ナトリウム (178mg) を加え、混合物を50℃で30分間攪拌する。これに水 (5.0ml) および酢酸エチル (15ml) を加え、混合物を数分間激しく攪拌する。水層を分離し、有機層を水 (10ml×1)、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10ml×1)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10ml×2) で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去して、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-3-ヨード-1-プロベニル]ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (451mg) を黄色固形物として得る。

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 1762, 1682  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.26 (3H, d, J=7.3Hz), 1.36 (3H, d, J=

72

=6.3Hz), 1.6-2.0 (2H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 3.2-3.5 (3H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.7-4.9 (10H, m), 5.1-5.6 (4H, m), 5.6-6.1 (4H, m)

#### [0113] 実施例19

(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-3-メトキシ-1-プロベニル]ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (1.0g) のテトラヒドロフラン (15ml)-エタノール (5ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (78.7mg) を室温で加える。この混合物に酢酸 (0.66ml)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (66.2mg) および水素化トリブチルスズ (2.0ml) を加える。混合物を30分間攪拌後、これに酢酸エチル (100ml) を注ぎ、析出物を濾取する。析出物を水 (200ml) に溶解し、酢酸エチル (200ml×2) で洗浄する。溶液をpH6に調整し、減圧濃縮する。HP-20およびシリカゲルを用いるクロマトグラフィーで精製して、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-2-[(E)-3-メトキシ-1-プロベニル]ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 (0.24g) を白色結晶として得る。

IR (ヌジオール) : 3300, 1740, 1570  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1.23 (3H, d, J=7.2Hz), 1.30 (3H, d, J=6.4Hz), 1.86 (1H, m), 2.80 (1H, d, J=14.3Hz, 7.7Hz), 3.3-3.5 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.71 (1H, dd, J=12.4Hz, 7.3Hz), 4.06 (3H, m), 4.2-4.4 (3H, m), 5.91 (1H, dd, J=15.6Hz, 7.5Hz), 6.07 (1H, dt, J=15.6Hz, 5.3Hz)

#### [0114] 実施例20

実施例16と実質的に同様にして(4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[(2S, 4S)-2-[(E)-3-(1-メチル-3-イミダゾリジニオ)-1-プロベニル]ピロリジン-4-イル]チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・塩化物を得る。

IR (ヌジオール) : 1740, 1570  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.23 (3H, d, J=7.2Hz), 1.30 (3H, d, J=6.3Hz), 1.7-2.0 (1H, m), 2.6-2.9 (1H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.63 (1H, dd, J=6.6Hz, 12.4Hz), 3.92 (3H, s), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.4 (3H, m), 4.89 (2H, d, J=5.7Hz), 5.9-6.3 (2H, m), 7.48 (2H, s), 8.75 (1H, s)

#### [0115] 実施例21

実施例7-1)と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル)ピ

ニル) ピロリジン-4-イル] チオ-6- [(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (1. 80 g) と N, N-ジメチル-2-ヨードアセタミド (2. 13 g) を反応させて、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-{1-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)}-3-ピリジニオ] ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (2. 51 g) を得る。この化合物をそのまま次の工程の原料化合物として使用する。

#### 【0116】実施例22

実施例7-1) と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (2. 03 g) を N-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヨードアセタミド (2. 58 g) とアセトン (10 ml) 中で反応させて、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-{1-(N-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル)}-3-ピリジニオ] ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (2. 89 g) を得る。この化合物をそのまま次の工程の原料化合物として使用する。

#### 【0117】実施例23

実施例7-1) と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (4. 03 g) を N-(2-ヒドロキシエチル)-2-ヨードアセタミド (5. 13 g) とアセトン (20 ml) 中で反応させて、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-2-{1-(N-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル)}-3-ピリジニオ] ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (5. 74 g) を得る。こ

の化合物をそのまま次の工程の原料化合物として使用する。

#### 【0118】実施例24

実施例7-1) と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (1. 50 g) を N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-ヨードアセタミド (2. 28 g) とアセトン (8 ml) 中で反応させて、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-{1-(N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル)}-3-ピリジニオ] ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (2. 26 g) を得る。この化合物をそのまま次の工程の原料化合物として使用する。

#### 【0119】実施例25

実施例7-1) と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-2-(ピリジン-3-イル) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (3. 88 g) をアセトン (18 ml) 中で反応させて、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(E)-2-(1-カルバモイルメチル-3-ピリジニオ) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (5. 21 g) を得る。この化合物をそのまま次の工程の原料化合物として使用する。

#### 【0120】実施例26

実施例7-2) と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-[(Z)-2-{1-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル)}-3-ピリジニオ] ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (2. 51 g) をトリフェニルホスフィン (87 mg)、酢酸 (0. 76 ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (116 mg) および水素化トリ-n-ブチルスズ (3. 59 m



75

1) とテトラヒドロフラン (2.5 ml) - エタノール (2.5 ml) 中で反応させて、(4 R, 5 S, 6 S) - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - [(Z) - 2 - (1 - (N, N-ジメチルカルバモイルメチル) - 3-ピリジニオ) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6 - [(1 R) - 1-ヒドロキシエチル] - 4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・塩化物 (5.75 mg) を得る。

IR (ヌジヨール) : 1730, 1650-1630, 1570  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1.22 (3H, d,  $J=7.3$  Hz), 1.29 (3H, d,  $J=6.34$  Hz), 1.89-2.05 (1H, m), 2.78-2.95 (1H, m), 3.03 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.28-3.55 (3H, m), 3.71 (1H, d,  $J=6.76$  Hz,  $J=12.3$  Hz), 4.00-4.35 (3H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.77 (2H, s), 6.33 (1H, t,  $J=10.8$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=11.5$  Hz), 8.05-8.20 (1H, m), 8.54 (1H, d,  $J=8.07$  Hz), 8.60-8.85 (2H, m)

FAB Mass : 501.1 ( $\text{M}^+$ )

#### 【0121】実施例27

実施例7-2) と実質的に同様にして、(4 R, 5 S, 6 S) - 3 - [(2 S, 4 S) - 1-アリルオキシカルボニル-2 - [(Z) - 2 - (1 - (N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル) - 3-ピリジニオ) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6 - [(1 R) - 1-ヒドロキシエチル] - 4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (2.89 g) をトリフェニルホスフィン (9.9 mg)、酢酸 (0.86 ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (130 mg) および水素化トリ-n-ブチルスズ (4.04 ml) とテトラヒドロフラン (30 ml) - エタノール (30 ml) 中で反応させて、(4 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1-ヒドロキシエチル] - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - [(Z) - 2 - (1 - (N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル) - 3-ピリジニオ) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・塩化物 (6.36 mg) を得る。

IR (ヌジヨール) : 1740-1720, 1670-1620, 1590-1560  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1.22 (3H, d,  $J=7.19$  Hz), 1.29 (3H, d,  $J=6.37$  Hz), 1.89-2.05 (1H, m), 2.78-2.94 (1H, m), 3.31-3.80 (8H, m), 3.95-4.65 (4H, m), 5.54 (2H, s), 6.34 (1H, t,  $J=11.4$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=11.4$  Hz), 8.17 (1H, t,  $J=8.18$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J=8.18$  Hz), 8.75-8.83 (2H, m)

FAB Mass : 517.2 ( $\text{M}^+$ )

#### 【0122】実施例28

実施例7-2) と実質的に同様にして、(4 R, 5 S, 6 S) - 3 - [(2 S, 4 S) - 1-アリルオキシカル

76

ボニル-2 - [(E) - 2 - [1 - (N - (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル) - 3-ピリジニオ] ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6 - [(1 R) - 1-ヒドロキシエチル] - 4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (5.74 g) をトリフェニルホスフィン (200 mg)、酢酸 (1.71 ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (260 mg) および水素化トリ-n-ブチルスズ (8.04 ml) とテトラヒドロフラン (60 ml) - エタノール (60 ml) 中で反応させて、(4 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1-ヒドロキシエチル] - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - [(E) - 2 - [1 - (N - (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル) - 3-ピリジニオ] ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・塩化物 (5.47 mg) を得る。

IR (ヌジヨール) : 1750-1730, 1660, 1580-1540, 1245  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1.25 (3H, d,  $J=7.19$  Hz), 1.31 (3H, d,  $J=6.33$  Hz), 1.94-2.10 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.35-4.35 (11H, m), 4.56 (1H, ABq,  $J=8.0$  Hz), 5.53 (2H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=7.7$  Hz,  $J=16.0$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J=6.2$  Hz,  $J=8.1$  Hz), 8.75 (2H, m), 8.97 (1H, s)

FAB Mass : 517.2 ( $\text{M}^+$ )

#### 【0123】実施例29

実施例7-2) と実質的に同様にして、(4 R, 5 S, 6 S) - 3 - [(2 S, 4 S) - 1-アリルオキシカルボニル-2 - [(Z) - 2 - (1 - (N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル) - 3-ピリジニオ) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-6 - [(1 R) - 1-ヒドロキシエチル] - 4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (2.26 g) をトリフェニルホスフィン (7.3 mg)、酢酸 (0.64 ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (96 mg) および水素化トリ-n-ブチルスズ (2.99 ml) とテトラヒドロフラン (23 ml) - エタノール (23 ml) 中で反応させて、(4 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - 1-ヒドロキシエチル] - 3 - [(2 S, 4 S) - 2 - [(Z) - 2 - (1 - (N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル) - 3-ピリジニオ) ビニル] ピロリジン-4-イル] チオ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・塩化物 (4.63 mg) を得る。

IR (ヌジヨール) : 1730, 1630-1620, 1570-1550  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1.22 (3H, d,  $J=7.13$  Hz), 1.29 (3H, d,  $J=$

6.36Hz), 1.89-2.05(1H, m), 2.78-2.93 (1H, m), 3.32-4.70 (17H, m), 5.89 (2H, s), 6.33(1H, t, J=11.3Hz), 6.99 (1H, d, J=11.3Hz), 8.16 (1H, t, J=6.98Hz), 8.55(1H, d, J=8.06Hz), 8.67-8.77 (2H, m)

#### 【0124】実施例30

実施例7-2)と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{(E)-2-(1-カルバモイルメチル-3-ピリジニオ)ピニル}ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物 (5.21g) をトリフェニルホスフィン (189mg)、酢酸 (1.65ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (250mg) および水素化トリ-n-ブチルスズ (7.74ml) とテトラヒドロフラン (50ml) - エタノール (50ml) 中で反応させて、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-2-{(E)-2-(1-カルバモイルメチル-3-ピリジニオ)ピニル}ピロリジン-4-イル]チオ-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸・塩化物 (676mg) を得る。

IR (ヌジヨール) : 1740, 1690, 1580, 1290  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1.22 (3H, d, J=7.2Hz), 1.28 (3H, d, J=6.35Hz), 1.93-2.08(1H, m), 2.80-2.98 (1H, m), 3.30-3.52 (3H, m), 3.78 (1H, dd, J=6.95Hz, J=12.5Hz), 3.90-4.20 (3H, m), 4.59 (1H, ABq, J=7.97Hz, J=15.1Hz), 5.53 (2H, s), 6.75 (1H, dd, J=7.83Hz, J=16.0Hz), 7.08 (1H, d, J=16.0Hz), 8.10 (1H, dd, J=6.4Hz, J=8.06Hz), 8.07 (2H, d, J=6.4Hz), 8.93 (1H, s)

FAB Mass : 473.1 ( $\text{M}^+$ )

#### 【0125】実施例31

実施例16と実質的に同様にして(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{(E)-3-ヨード-1-プロベニル}ピロリジン-4-イルチオ]-4-メチル-6-{(R)-1-ヒドロキシエチル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (6.03g) と1-メチル-3-オキソピペラジン (2.0g) を反応させ、次いで脱アリル化反応をさせることにより(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-2-{(E)-3-(1-メチル-3-オキソ-1-ピペラジニオ)-1-プロベニル}ピロリジン-4-イルチオ]-4-メチル-6-{(R)-1-ヒドロキシエチル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸塩化物 (0.12g) を得る。

NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ) : 1.23 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.25 (s, 2

H), 3.3-3.6 (m, 3H), 3.6-3.9 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.0-4.4 (m, 7H), 4.3-4.6 (m, 1H), 6.1-6.4 (m, 1H), 6.46 (dd, J=7.2, 15.2Hz, 1H)

IR (ヌジヨール) : 3200, 1740, 1665  $\text{cm}^{-1}$

#### 【0126】実施例32-1)

N-メチルアセトアミドのトリフルオロ酢酸付加物 (2.0g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) にトリエチルアミン (1.4ml) を室温下に加え、ここに(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{(E)-3-ヨード-1-プロベニル}ピロリジン-4-イルチオ]-4-メチル-6-{(R)-1-ヒドロキシエチル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (3.1g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10ml) を加え、9時間攪拌する。溶媒を減圧下除去し(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{(E)-3-(N-メチル-N-カルバモイルメチルアミノ)-1-プロベニル}ピロリジン-4-イルチオ]-4-メチル-6-{(R)-1-ヒドロキシエチル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (2.04g) を得る。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.27 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.36 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.7-2.0 (m, 1H), 2.4-2.8 (m, 1H), 3.0-3.8 (m, 8H), 3.8-5.0 (m, 14H), 5.0-6.2 (m, 8H)

#### 【0127】実施例32-2)

(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-{(E)-3-(N-メチル-N-カルバモイルメチルアミノ)-1-プロベニル}ピロリジン-4-イルチオ]-4-メチル-6-{(R)-1-ヒドロキシエチル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (2.04g) のエタノール (8.5ml) - テトラヒドロフラン (25ml) の混合溶液に、トリフェニルホスフィン (0.1g)、酢酸 (0.9ml) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (90mg) を室温下加える。反応混合物に水素化トリブチルスズ (2.7ml) を加え、室温下15分攪拌する。析出した沈殿物を濾別し酢酸エチルで洗浄したのち水 (50ml) に溶解して1N塩酸を用いてpH4.4に調整する。減圧濃縮ののち非イオン性吸着樹脂ダイアイオンHP-20 (三菱化成製) (200ml) にて精製し(展開溶媒: 水-アセトニトリル=85:15)、次いで強塩基性樹脂アンバーリストA-26 (ローム・アンド・ハース社製) (10ml) にてイオン交換をする。(展開溶媒: 水)。溶液に活性炭を加え濾過後溶媒を減圧濃縮し、凍結乾燥して(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-2-{(E)-3-(N-メチル-N-カルバモイルメチルアミノ)-1

79

ープロベニル} ピロリジン-4-イルチオ} -4-メチル-6- { (R) -1-ヒドロキシエチル} -7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸塩塩 (80mg) を得る。

NMR ( $D_2O$ ,  $\delta$ ): 1.23 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 1H), 2.76 (br s, 2H), 3.2-3.6 (m, 4H), 3.6-3.9 (m, 4H), 4.0-4.5 (m, 5H), 5.8-6.2 (m, 2H)

IR (ヌジヨール): 3300, 1740, 1685  $cm^{-1}$

#### 【0128】実施例33

実施例16と実質的に同様にして (4R, 5S, 6S) -3- [ (2S, 4S) -1-アリルオキシカルボニル-2- { (E) -3-ヨード-1-プロベニル} ピロリジン-4-イルチオ} -4-メチル-6- { (R) -1-ヒドロキシエチル} -7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (6.03g) と N- (2-ヒドロキシエチル) -2- (N, N-ジメチルアミノ) アセトアミド (2.92g) を反応させ、次いで脱アリル化反応をさせることにより (4R, 5S, 6S) -3- [ (2S, 4S) -2- { (E) -3- { N- (N- (2-ヒドロキシエチル) カルバモイルメチル) -N, N-ジメチルアンモニオ} -1-プロベニル} ピロリジン-4-イルチオ} -4-メチル-6- { (R) -1-ヒドロキシエチル} -7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸塩化物 (0.53g) を得る。

NMR ( $D_2O$ ,  $\delta$ ): 1.23 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.3-3.6 (m, 5H), 3.6-3.9 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.2-4.4 (m, 4H), 6.20 (m, 1H), 6.38 (dd, J=6.8, 15.4Hz, 1H)

IR (ヌジヨール): 3200, 1740  $cm^{-1}$

#### 【0129】実施例34-1)

実施例1と実質的に同様にして、(4R) -2-ジアゾ-4- [ (2R, 3S) -3- { (1R) -1-ヒドロキシエチル} -4-オキソアゼチジン-2-イル] -3-オキソペンタン酸アリル (0.86g) と (2S, 4S) -1-アリルオキシカルボニル-2- { 3- (4-エチル-2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル) -1-プロベニル} -4-ベンゾイルチオピロリジン (1.3g) より (4R, 5S, 6S) -3- [ (2S, 4S) -1-アリルオキシカルボニル-2- { 3- (4-エチル-2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル) -1-プロベニル} ピロリジン-4-イルチオ} -4-メチル-6- { (R) -1-ヒドロキシエチル} -7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (0.69g) を得る。

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.1-1.6 (m, 9H), 1.7-2.7 (m, 2H), 3.2-4.9 (m, 21H), 5.1-6.2 (m, 8H)

IR (ニート): 3450, 1765, 1725  $cm^{-1}$

80

#### 【0130】実施例34-2)

実施例19と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6S) -3- [ (2S, 4S) -1-アリルオキシカルボニル-2- { 3- (4-エチル-2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル) -1-プロベニル} ピロリジン-4-イルチオ} -4-メチル-6- { (R) -1-ヒドロキシエチル} -7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (0.69g) を脱アリル化して (4R, 5S, 6S) -3- [ (2S, 4S) -2- { 3- (4-エチル-2, 3-ジオキソピペラジン-1-イル) -1-プロベニル} ピロリジン-4-イルチオ} -4-メチル-6- { (R) -1-ヒドロキシエチル} -7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 (0.27g) を得る。

NMR ( $D_2O$ ,  $\delta$ ): 1.19 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.22 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.83 (m, 1H), 2.77 (dt, J=14.0, 7.6Hz, 1H), 3.2-3.6 (m, 5H), 3.6-3.8 (m, 5H), 3.9-4.2 (m, 3H), 4.2-4.4 (m, 3H), 5.7-6.1 (m, 2H)

IR (ヌジヨール): 3300, 1740, 1650  $cm^{-1}$

#### 【0131】実施例35-1)

実施例1と実質的に同様にして (4R) -2-ジアゾ-4- [ (2R, 3S) -3- { (1R) -1-ヒドロキシエチル} -4-オキソアゼチジン-2-イル] -3-オキソペンタン酸アリル (0.95g) と (2S, 4S) -1-アリルオキシカルボニル-2- { (E) -3- (アリルオキシカルボニルアミノ) -1-プロベニル} -4-ベンゾイルチオピロリジン (1.32g) より (4R, 5S, 6S) -3- [ (2S, 4S) -1-アリルオキシカルボニル-2- { (E) -3-アリルオキシカルボニルアミノ} -1-プロベニル} ピロリジン-4-イルチオ} -4-メチル-6- { (R) -1-ヒドロキシエチル} -7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (0.58g) を得る。

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.26 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.36 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.6-2.0 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.1-5.1 (m, 16H), 5.1-5.4 (m, 6H), 5.61 (m, 2H), 5.7-6.1 (m, 3H)

#### 【0132】実施例35-2)

実施例19と実質的に同様にして (4R, 5S, 6S) -3- [ (2S, 4S) -1-アリルオキシカルボニル-2- { (E) -3-アリルオキシカルボニルアミノ} -1-プロベニル} ピロリジン-4-イルチオ} -4-メチル-6- { (R) -1-ヒドロキシエチル} -7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリル (0.58g) を脱アリル化して (4R, 5S, 6S) -3- [ (2S, 4S) -2- { (E) -3-アミノ-1-プロベニル} ピロリジン-4-イルチオ} -4-メチル-6- { (R) -1-

ヒドロキシエチル}-7-オキソ-1-アザビシクロ  
[3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸酢酸  
塩(80mg)を得る。

NMR ( $D_2O$ ,  $\delta$ ) : 1.23 (d,  $J=7.2$ Hz, 3H), 1.30 (d,  $J=6.3$ Hz, 3H), 1.7-2.0 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 2.8 (m, 1H), 3.2-3.6 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.9-4.2 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 3H), 6.07 (m, 2H)

IR (ヌジオール) : 1730  $cm^{-1}$

【0133】実施例36-1)

1-(2-ヒドロキシエチル)-5-アミノピラゾール  
(0.32g) のジクロルメタン(1ml) の溶液に、  
窒素気流下、内温20~30℃で1, 1, 1, 3, 3,  
3-ヘキサメチルジシラザン(0.39ml) を滴下し  
た後15分間攪拌する。さらにこの反応液にトリメチル  
シリルクロライド(0.23ml) を同温で滴下した後  
2時間攪拌する。反応終了後、反応液の不溶物を濾別  
し、濾液を減圧濃縮する。得られた残渣をジクロルメタ  
ン(1ml) に溶解し、(4R, 5S, 6S)-3-  
[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-  
(E)-3-ヨード-1-プロベニル]ピロリジン-  
4-イル]チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチ  
ル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ  
[3. 2. 0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリ  
ル(0.5g) のジクロルメタン(2.5ml) 溶液に  
攪拌しながら加え、その混合物を一夜放置する。反応液  
に飽和塩化アンモニウム水(1ml) とエタノール(1  
0ml) を加え、pH4~5に調製し20分間攪拌した  
後減圧濃縮する。得られた残渣をテトラヒドロフラン  
(20ml) とエタノール(20ml) の混液で抽出し  
た後、抽出液を減圧濃縮し、(4R, 5S, 6S)-3-  
[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-  
(E)-3-ヨード-1-プロベニル]ピロリジン-4-イル]チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエチ  
ル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ  
[3. 2. 0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリ  
ル・ヨウ化物を得る。得られた化合物はすぐに次の反応  
に付す。

【0134】実施例36-2)

(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-ア  
リルオキシカルボニル-2-(E)-3-(1-(2-  
ヒドロキシエチル)-5-アミノ-2-ピラゾリオ)-  
1-プロベニル]ピロリジン-4-イル]チオ-6-  
[(R)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-  
オキソ-1-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプト-2-  
エン-2-カルボン酸アリル・ヨウ化物をエタノール  
(5ml) とテトラヒドロフラン(5ml) の混液に溶  
解させ、その溶液に室温にて、窒素気流下、攪拌しなが  
らトリフェニルホスフィン(44mg)、酢酸(0.1  
9ml)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラ

ジウム(0)(38mg) とトリブチルスズ(0.89  
ml) を順次加えた後、混合液を30分間攪拌する。反  
応液に酢酸エチル(30ml) を投入し、得られた固体  
をガラスフィルターで濾取し、濾物を酢酸エチル(30  
ml)、テトラヒドロフラン(30ml) で順次洗浄し  
た後減圧乾燥する。得られた固体を水(50ml) に溶  
解させ、酢酸エチル(20ml) で2回洗浄し、水層部  
分を減圧濃縮する(約20ml)。得られた残渣を非イ  
オン性吸着樹脂、ダイヤイオンHP-20(三菱化成  
製)(20ml) に付して水洗(40ml) した後、5  
%アセトン水で溶出させて精製する。目的物を含む画分  
を集めて減圧濃縮する(10mlに濃縮)。この濃縮液  
を強塩基性樹脂、アンバーリストA-26(C1-タイ  
プ)(5ml) に通した後(溶媒: 水) 凍結乾燥を行い  
(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-2-  
(E)-3-(1-(2-ヒドロキシエチル)-5-  
アミノ-2-ピラゾリオ)-1-プロベニル]ピロリジ  
ン-4-イル]チオ-6-[(R)-1-ヒドロキシエ  
チル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ  
[3. 2. 0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸塩化  
物(50.7mg) を得る。

IR (ヌジオール) : 1740, 1580-1560  $cm^{-1}$

NMR ( $D_2O$ ,  $\delta$ ) : 1.22 (3H, d,  $J=7.19$ Hz), 1.39 (3H, d,  $J=6.34$ Hz), 1.70-1.95 (1H, m), 2.45-2.90 (2H, m), 3.30-4.45 (13H, m), 5.55-5.75 (1H, m), 6.02 (1H, d,  $J=3.35$ Hz), 6.02-6.20 (1H, m), 7.88 (1H, d,  $J=3.4$ Hz)

FAB Mass : 478 ( $M^+$ )

【0135】実施例37

実施例16と実質的に同様にして(4R, 5S, 6S)-  
3-[(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-  
2-(E)-3-ヨード-1-プロベニル]ピロリジ  
ン-4-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシ  
エチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシク  
ロ[3. 2. 0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アリ  
ル(5.15g) と2-(ジメチルアミノ)酢酸アミ  
ド(1.31g) を反応させ、次いで脱保護を行うこと  
により、(4R, 5S, 6S)-3-[(2S, 4S)-  
2-(E)-3-(N-カルバモイル-N, N-ジ  
メチルアンモニオ)-1-プロベニル]ピロリジン-4-  
イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチ  
ル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ  
[3. 2. 0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸塩化  
物(464mg) を得る。

NMR ( $CDCl_3$ , 200MHz)  $\delta$  : 1.23 (d,  $J=7.2$ Hz, 3H), 1.30 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.3-3.8 (m, 10H), 4.11 (s, 2H), 4.2-4.7 (m, 6H), 6.2-6.4 (m, 2H)

IR (ヌジオール) : 1746, 1680  $cm^{-1}$

【0136】実施例38

実施例16と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6

S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボ  
ニル-2-{ (E)-3-ヨード-1-プロベニル} ピ  
ロリジン-4-イル] チオ-6-[ (1R)-1-ヒド  
ロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビ  
シクロ [3, 2, 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン  
酸アリル (5.00 g) と、1, 2-ジメチルイミダゾ  
ール (2.39 g) を反応させ、次いで脱保護を行うこ  
とにより、(4R, 5S, 6S)-6-[ (1R)-1-  
ヒドロキシエチル]-4-メチル-3-[ (2S, 4  
S)-2-{ (E)-3-(2, 3-ジメチル-1-イ  
ミダゾリオ)-1-プロベニル} ピロリジン-4-イ  
ル] チオ-7-オキソ-1-アザビシクロ [3, 2,  
0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸塩化物 (1.2  
2 g) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  : 1.22 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.30  
(d, J=6.4Hz, 3H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.6-  
2.8 (m, 1H), 3.2-3.6 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.0-4.3  
(m, 4H), 4.93 (s, 2H), 5.8-6.1 (m, 2H), 7.36 (br s, 2  
H)

IR (ヌジヨール) : 1732, 1574 cm<sup>-1</sup>

【0137】実施例39

実施例16と実質的に同様にして、(4R, 5S, 6  
S)-3-[ (2S, 4S)-1-アリルオキシカルボ  
ニル-2-{ (E)-3-ヨード-1-プロベニル} ピ  
ロリジン-4-イル] チオ-6-[ (1R)-1-ヒド  
ロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビ  
シクロ [3, 2, 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン  
酸アリル (8.00 g) と1-(カルバモイルメチル)  
イミダゾール (4.99 g) を反応させ、次いで脱保護  
を行うことにより、(4R, 5S, 6S)-3-[ (2  
S, 4S)-2-{ (E)-3-{3-(カルバモイル  
メチル)-3-イミダゾリオ}-1-プロベニル} ピロ  
リジン-4-イル] チオ-6-[ (1R)-1-ヒド  
ロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシ  
クロ [3, 2, 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸  
塩化物 (849 mg) を得る。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz)  $\delta$  : 1.22 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.30  
(d, J=6.4Hz, 3H), 1.6-1.8 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 1H), 3.  
2-3.6 (m, 4H), 4.0-4.3 (m, 4H), 4.93 (d, J=5.0Hz, 2H),  
5.13 (s, 2H), 6.0-6.2 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.56 (s, 1  
H), 8.9 (br s, 1H)

IR (ヌジヨール) : 1734, 1678, 1570 cm<sup>-1</sup>

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>

A61K 31/495

識別記号

庁内整理番号

7252-4C

F I

技術表示箇所